

CONSILIUM MEDICUM

Том 20, №11, 2018

VOL. 20, N11, 2018

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ PULMONOLOGY OTORHINOLARYNGOLOGY

Современное лечение аллергического ринита

Острый тонзиллофарингит:
возможности терапии

Мукоцеле решетчатого лабиринта

Инфекционно-воспалительные
заболевания верхних дыхательных путей:
биорегуляционный подход к терапии

Легочная реабилитация больных
хронической обструктивной
болезнью легких

Пациент с хронической обструктивной
болезнью легких и ишемической
болезнью сердца

Возможности современных
меш-небулайзеров

Терапия больных туберкулезом легких:
изменения маркеров повреждения печени

Эозинофильный гранулематоз
с полиангиитом: сложности в диагностике

CONSILIUM MEDICUM

2018 г., Том 20, №11
2018, VOL. 20, NO. 11

Главный редактор журнала:

В.В. Фомин – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор
Editor-in-Chief:
Victor V. Fomin – prof., MD, PhD

Главный редактор номера:

В.М. Свистушкин – д-р мед. наук, профессор
Editor-in-Chief of the issue:
Valeriy M. Svistushkin – prof., MD, PhD

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Reg. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hpmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2018 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31,
строение 4, помещение V, эт. 1

Телефон/факс:
+7 (495) 098-03-59

www.hpmp.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова



объединённая
редакция

Адрес типографии:

107023, Москва,
ул. Электровзаводская, д. 21

ММА «МедиаМедика»**ММА «MediaMedica»**

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: con-med.ru

Советник по управлению

и развитию: Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами: Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина,

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru



MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**EDITORIAL BOARD**

Аронов Д.М.,
профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бойцов С.А.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Sergey A. Boytsov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мишушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
(INTENSIVE THERAPY)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ
ТЕРАПИЯ (INFECTION and
ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

КАРДИОЛОГИЯ (CARDIOLOGY)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомилский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

| | |
|--|----|
| Возможности эффективной топической монотерапии пациентов с острым тонзиллофарингитом В.М.Свистушкин, Ж.Т.Мокоян, О.Ю.Карпова | 8 |
| Место флутиказона пропионата в современном лечении аллергического ринита В.М.Свистушкин, П.А.Кочетков, Е.С.Щенникова, О.Ю.Карпова | 13 |
| Мукоцеле решетчатого лабиринта как осложнение трансэтмоидальной эндоскопической декомпрессии орбиты. Клинический случай П.А.Кочетков, А.Б.Ордян, А.А.Луничева | 17 |
| Возможности применения препарата Тонзилгон® Н в комплексной терапии хронического тонзиллита А.В.Гуров, М.А.Юшкина | 20 |
| Биорегуляционный подход при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей Е.В.Коноплева | 25 |
| Новые возможности лечения воспалительных заболеваний глотки В.П.Соболев, О.Ю.Карпова, П.С.Артамонова | 30 |
| Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы) С.И.Овчаренко, Я.К.Галецкайте | 33 |
| Маркеры системного воспаления как предикторы кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов | 40 |
| Всероссийская неинтервенционная ретроспективная наблюдательная программа изучения применения Ренгалина в амбулаторном лечении кашля (РЕАЛ) | 45 |
| Изменения маркеров повреждения печени при лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Е.С.Чумакова, В.С.Одинец | 46 |
| Возможности современных меш-небулайзеров О.В.Фесенко | 52 |
| Сложности в диагностике эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Черджа–Стросс) Н.В.Багишева, Д.И.Трухан, И.А.Викторова, В.А.Алексеев, А.Ю.Кононенко, Н.Ю.Николаева | 55 |
| Взаимосвязи компонентов JAK/STAT- и MAPK/SAPK-сигнальных путей, а также NF-κB и содержания в мононуклеарных клетках цельной крови тиоредоксинредуктазы в постклиническую стадию внебольничной пневмонии С.С.Бондарь, И.В.Терехов, В.С.Никифоров, В.К.Парфенюк, Н.В.Бондарь | 61 |

Contents

LECTURES

Potential of effective topic monotherapy in patients with acute tonsillopharyngitis

V.M.Svistushkin, Zh.T.Mokoyan, O.Yu.Karpova

8

REVIEW

Role of fluticasone propionate in modern treatment of allergic rhinitis

V.M.Svistushkin, P.A.Kochetkov, E.S.Shchennikova, O.Yu.Karpova

13

CASE REPORTS

Mucocele of ethmoidal labyrinth as complication of transethmoidal orbital decompression.

Clinical case

P.A.Kochetkov, A.B.Ordyan, A.A.Lunicheva

17

JOURNAL ARTICLE

Opportunities of Tonsilgon® N use in complex treatment of chronic tonsillitis

A.V.Gurov, M.A.Yushkina

20

LECTURES

Bioregulatory approach in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract

E.V.Konopleva

25

JOURNAL ARTICLE

New opportunities of the treatment of inflammatory diseases of the pharynx

V.P.Sobolev, O.Yu.Karpova, P.S.Artamonova

30

REVIEW

Principles of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (literature review)

S.I.Ovcharenko, Ya.K.Galetskayte

33

JOURNAL ARTICLE

Systemic inflammatory markers as predictors of cardiac complications in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease

G.L.Ignatova, V.N.Antonov

40

EDITORIAL

All-Russian non-interventional retrospective observational program for the study of Rengaline use in outpatient cough treatment (REAL)

45

JOURNAL ARTICLE

Changes in markers of liver damage in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance of the *Mycobacterium tuberculosis*

R.Yu.Abdullaev, O.G.Komissarova, E.S.Chumakova, V.S.Odinets

46

JOURNAL ARTICLE

Opportunities of modern mesh nebulizers use

O.V.Fesenko

52

REVIEW

Difficulties in diagnostics of eosinophil granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome)

N.V.Bagisheva, D.I.Trukhan, I.A.Viktorova, V.A.Alekseenko, A.Yu.Kononenko, N.Yu.Nikolaeva

55

JOURNAL ARTICLE

The relationship of JAK/STAT and MAPK/SAPK signaling pathways, NF- κ B and content in the mononuclear cells of whole blood thioredoxins in the post-clinical stage of community-acquired pneumonia

S.S.Bondar, I.V.Terekhov, V.S.Nikiforov, V.K.Parfenyuk, N.V.Bondar

61

Возможности эффективной топической монотерапии пациентов с острым тонзиллофарингитом

В.М.Свистушкин[✉], Ж.Т.Мокоян, О.Ю.Карпова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[✉]svvm3@yandex.ru

Острый тонзиллофарингит, несмотря на широкий арсенал доступных препаратов системной и местной терапии, остается наиболее частой причиной амбулаторного обращения не только к оториноларингологам, но и к врачам общей практики, терапевтам и педиатрам, в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными заболеваниями. Системная этиотропная терапия острого бактериального тонзиллофарингита должна назначаться строго по показаниям, при вирусной этиологии тонзиллофарингита, как правило, требуется только адекватная местная терапия. Основной целью патогенетического и симптоматического лечения является купирование болевого синдрома, который существенно снижает качество жизни пациента с острым тонзиллофарингитом. Использование топических нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет проводить монотерапию, сочетающую в себе и патогенетическое, и симптоматическое лечение. В настоящее время представлено множество различных способов доставки топических препаратов для купирования боли в горле. Использование аэрозоля позволяет добиться максимально длительного контакта лекарственного препарата с пораженной слизистой оболочкой глотки.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, местная терапия, боль в горле, топические нестероидные противовоспалительные препараты.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Мокоян Ж.Т., Карпова О.Ю. Возможности эффективной топической монотерапии пациентов с острым тонзиллофарингитом. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 8–12. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180067

Lectures

Potential of effective topic monotherapy in patients with acute tonsillopharyngitis

V.M.Svistushkin[✉], Zh.T.Mokoyan, O.Yu.Karpova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

[✉]svvm3@yandex.ru

Abstract

Despite the wide arsenal of available drugs for systemic and local therapy acute tonsillopharyngitis still remains the most common cause of outpatient treatment, not only to otolaryngologists, but also to general practitioners and pediatricians during the seasonal burden of acute respiratory tract infectious diseases. Systemic antibioticotherapy in cases of acute bacterial tonsillopharyngitis should be prescribed according to strict indications, in case of viral tonsillopharyngitis, as a rule, only adequate local therapy is required. The main purpose of topical treatment is pain relief, which significantly reduces the quality of life of a patient with acute tonsillopharyngitis. The monotherapy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs combines both pathogenetic and symptomatic treatment. Currently, there are many different ways of delivering topical drugs to relieve sore throat. The using of a spray allows to achieve the longest contact of the drug with the affected mucous membrane of the pharynx.

Key words: acute tonsillopharyngitis, topical therapy, sore throat, topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

For citation: Svistushkin V.M., Mokoyan Zh.T., Karpova O.Yu. Potential of effective topic monotherapy in patients with acute tonsillopharyngitis. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 8–12. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180067

Актуальность проблемы острых инфекционно-воспалительных заболеваний глотки не вызывает сомнений. Наиболее распространенной причиной амбулаторного посещения врача-оториноларинголога являются острые вирусные заболевания верхних дыхательных путей. Среди острых респираторных заболеваний в оториноларингологии наиболее распространен острый тонзиллофарингит.

Эпидемиология

Для острых заболеваний верхних дыхательных путей, как правило, характерны abortивное течение и быстрое выздоровление. Однако в последнее время наблюдается тенденция к увеличению случаев госпитализации пациентов с данными заболеваниями ввиду несвоевременной и неадекватной патогенетической и симптоматической терапии. По данным отчета о работе оториноларингологических стационаров по Центральному федеральному округу за 2017 г. пациенты с диагнозом по Международной классификации болезней 10-го пересмотра J00–J06 (острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей) составили 22% от всех госпитализированных больных.

Термином «острый тонзиллофарингит» обозначают группу острых инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки глотки различной этиологии.

Основной симптом острого тонзиллофарингита – боль в горле – наиболее частая причина амбулаторного обращения к врачу и самолечения среди взрослого и детского населения. По данным статистики, в США ежегодно регистрируется более 10 млн амбулаторных посещений врача пациентами с жалобой на боль в горле [1]. При этом существенных отличий среди лиц разных возрастных групп не наблюдается. Социально-экономическая значимость заболевания обусловлена тем, что 1/2 зарегистрированных случаев острого тонзиллофарингита приходится на людей в возрасте от 5 до 24 лет. Отмечается выраженная сезонность с пиком заболеваемости в осенне-зимний период, что, соответственно, коррелирует с ростом заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекционными заболеваниями.

Этиология

Несмотря на инфекционную природу заболевания, важную роль в развитии острого тонзиллофарингита играют неинфекционные факторы риска, среди которых снижение иммунитета, переохлаждение, длительный стресс. Наиболее частыми возбудителями острого тонзиллофарингита являются респираторные вирусы (аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус) [2].

| Шкалы оценки симптомов острого тонзиллофарингита. | |
|---|---------------------------------------|
| Шкала Censor | Шкала McIsaac |
| Отсутствие кашля | Отсутствие кашля |
| Шейная лимфаденопатия | Шейная лимфаденопатия |
| Экссудат на небных миндалинах | Экссудат на небных миндалинах |
| | Повышение температуры тела более 38°C |

Среди бактериальных возбудителей острого тонзиллофарингита преобладают β -гемолитические стрептококки, в особенности в детской популяции. У взрослых на первый план выступают *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. Грибковые поражения глотки встречаются гораздо реже, однако среди всех грибковых заболеваний ЛОР-органов микозы глотки занимают второе место. Наиболее распространенным является поражение дрожжеподобными грибами рода *Candida*, так называемые плесневые фарингомикозы, вызванные грибами *Aspergillus*, *Penicillium*, встречаются редко.

Клиническая картина

В клинической картине острого тонзиллофарингита преобладают болевой и интоксикационный синдромы. Боль в горле, усиливающаяся при глотании, является основной жалобой и наиболее частой причиной обращения к специалисту. Боль в горле, как правило, двусторонняя, симметричная, становится более выраженной с одной стороны или иррадиирующей в ухо при выраженном вовлечении в процесс бокового валика глотки либо при реактивном отеке паратонзиллярной клетчатки.

В целом существенных различий в клинической картине острого тонзиллофарингита вирусной и бактериальной этиологии нет. При объективном осмотре пациентов с острым тонзиллофарингитом выявляются стандартные симптомы воспаления – гиперемия и отек слизистой оболочки. В литературе описаны некоторые клинические и эпидемиологические различия острого тонзиллофарингита вирусной и стрептококковой этиологии. Так, например, для вирусного тонзиллофарингита характерны сопутствующий конъюнктивит, ринит, ларингит, иногда диарея, экзантема. Острый стрептококковый тонзиллофарингит, как и большинство бактериальных тонзиллофарингитов, начинается внезапно с боли в горле, сопровождается головной болью, лихорадкой, переднешейным лимфаденитом.

Кандидозный фарингомикоз отличается, как правило, меньшей выраженностью местных симптомов, наличием творожистого налета на миндалинах, часто распространяющегося за их пределы. Поражение глотки, вызванное филаментозными грибами (рода *Aspergillus*, *Penicillium* и др.), может приводить к сильной боли, часто иррадиирующей в ухо. При всех грибковых поражениях интоксикационный синдром незначительный.

Диагностика

Постановка диагноза «острый тонзиллофарингит» основывается на оценке клинической картины, складывающейся из местных и общих симптомов. При мезофарингоскопии выявляются гиперемия и отек небных миндалин и небных дужек, слизистой оболочки задней стенки глотки, налет на миндалинах, патологическое отделяемое в лакунах небных миндалин, при наличии сопутствующего гипертрофического фарингита фиксируются гиперемия и отек гранул и боковых валиков глотки, также у пациентов часто определяется увеличение регионарных лимфатических узлов. Петехиальная сыпь на мягком небе, по данным некоторых авторов, является единственным местным симптомом, позволяющим с большой вероятностью пред-

положить стрептококковую этиологию тонзиллофарингита в ранние сроки заболевания. Как правило, данные осмотра не позволяют достоверно определить этиологию патологического процесса. Для верификации возбудителя требуется проведение микробиологического исследования мазка слизистой оболочки глотки. В настоящее время широкое распространение получили способы экспресс-диагностики стрептококковой инфекции. Принцип работы этих тестов основан на иммуноферментном анализе или иммунохроматографии, при этом высокая специфичность и чувствительность тестов II поколения (соответственно 94 и 97%) позволяют не проводить дополнительного бактериологического исследования при отрицательном результате теста. По данным зарубежных и отечественных авторов, гематологические маркеры острого воспаления (лейкоцитоз, СОЭ, прокальцитонин, С-реактивный белок) имеют низкую диагностическую значимость, так как их повышение не может свидетельствовать о бактериальной этиологии заболевания. Уровень антистрептолизина-О в крови повышается спустя неделю после начала стрептококковой инфекции и может быть использован лишь в качестве инструмента для ретроспективного анализа у пациентов с хронической стрептококковой инфекцией.

С целью стандартизации тактики лечения пациентов с острым тонзиллофарингитом были разработаны клинические алгоритмы диагностики R.Censor, впоследствии модифицированные W.McIsaac [3]. Основное предназначение этой шкалы состоит в раннем определении вероятной стрептококковой инфекции и необходимости антибиотикотерапии. По каждому критерию выставляется 1 балл (см. таблицу), по сумме баллов определяются показания для антибактериальной терапии (0–1 балл – антибактериальное лечение не показано, 2 балла – антибиотикотерапия по усмотрению врача). При 3 баллах и более ставится диагноз «стрептококковый тонзиллофарингит», показана антибиотикотерапия. Однако многие авторы отмечают в своих работах неточность этих шкал.

Лечение

Терапия пациентов с острым тонзиллофарингитом предполагает комплексный подход, решение вопроса о необходимости проведения этиотропного лечения, а также быстрого рационального топического лечения, обеспечивающее быстрое купирование болевого синдрома. Назначение системных антибактериальных препаратов необходимо лишь в случаях подтвержденной стрептококковой инфекции. Целью системной антибиотикотерапии в этом случае являются эрадикация β -гемолитического стрептококка группы А, предотвращение метатонзиллярных осложнений.

Согласно известным постулатам минимальная длительность антибиотикотерапии у пациентов с острым бактериальным тонзиллофарингитом должна составлять 10 дней. В 2012 г. был опубликован Кокрановский обзор литературы, авторы которого проанализировали результаты клинических исследований эффективности различных схем антибактериальной терапии у детей с острым тонзиллофарингитом, вызванным β -гемолитическим стрептококком группы А, за период с 1966 по 2012 г. [4]. По заключению авторов обзора, короткие курсы пероральной терапии макролидами у детей обладают сравнимым профилем эффективности, не уступая длительному курсу антибактериальной терапии пенициллинами.

Зарубежные авторы все еще не пришли к консенсусу по вопросу антибактериальной терапии у детей с острым тонзиллофарингитом. Выделяют 2 основные противоположные по сути позиции. Согласно первой при подтвержденной стрептококковой этиологии острого фарингита у детей требуется как можно более раннее начало антибиотикотерапии, даже при отсутствии острого тонзиллита. Сторонники этой точки зрения, в частности американские,

финские, итальянские и французские эксперты, рекомендуют такую превентивную антибактериальную терапию для того, чтобы предотвратить развитие возможных грозных осложнений стрептококковой инфекции, в частности острой ревматической лихорадки [5–8]. Сторонники противоположной позиции считают острый фарингит заболеванием доброкачественного течения, требующим лишь симптоматического лечения, даже при стрептококковой этиологии. Этой позиции придерживаются британские, шотландские, немецкие и бельгийские эксперты, основываясь на низкой частоте гнойных осложнений острого фарингита, а также низкой распространенности острой ревматической лихорадки в развитых странах [9–12].

Таким образом, по современным представлениям назначение антибактериальной терапии необходимо лишь определенной группе пациентов, которые этого действительно требуют, такой подход позволит избежать роста антибиотикорезистентности. Антибактериальными препаратами выбора при стрептококковом остром тонзиллофарингите являются пенициллины и β -лактамы препараты более поздних поколений. При подозрении на инфекционный мононуклеоз следует использовать цефалоспорины, так как существует высокий риск развития токсико-аллергических реакций при использовании аминопенициллинов. Также стоит заменить антибиотики пенициллинового ряда на макролиды при наличии у пациента аллергии на пенициллины, при этом возможно назначение антибиотиков цефалоспоринового ряда II и III поколения ввиду низкой вероятности развития перекрестных аллергических реакций.

При отсутствии положительной динамики, проявляющейся купированием болевого синдрома и нормализацией температуры тела в течение 48–72 ч, можно говорить о клинической неэффективности антибактериального препарата. В таких случаях необходимо исключить небактериальную природу заболевания (затяжное течение острой респираторной вирусной инфекции, инфекционный мононуклеоз), либо в случае верифицированного стрептококкового тонзиллофарингита необходимо сменить группу антибактериального препарата.

Важное значение в лечении острого тонзиллофарингита имеет местная противовоспалительная и обезболивающая терапия [13]. Учитывая основные клинические проявления, топические препараты должны обладать быстрым анальгезирующим действием. Немаловажной точкой приложения патогенетического лечения является топическая противовоспалительная терапия.

Пациенты с легким течением острого тонзиллофарингита и при отсутствии подозрений на стрептококковую инфекцию, как правило, требуют проведения лишь местной терапии.

Существуют различные формы препаратов для местного лечения острого тонзиллофарингита. Наиболее распространенные – растворы для полоскания, таблетки для рассасывания, аэрозоли. В форме растворов для полоскания чаще всего используются антисептические препараты, реже – противовоспалительные. При наиболее распространенном типе полоскания горла после глубокого вдоха пациент набирает в рот небольшое количество жидкости, затем произносит звук «а-а-а-а». Существуют более специфические способы полоскания глотки, которые обеспечивают большее соприкосновение раствора со слизистой оболочкой задней стенки глотки. К таким методам относится так называемый глуглуризм, когда пациент произносит, запрокинув голову, звуки «глу-глу-глу», что позволяет обеспечить попадание лекарства к более глубоким отделам глотки [14]. Еще одним способом являются фарингеальные ванночки: пациент запрокидывает голову аналогично первым двум методам, однако при этом не произносит никаких звуков. Применение растворов для полоскания

ограничено возрастом ребенка, в котором он может сознательно выполнять полоскание. Необходимо отметить, что любой из способов полоскания горла водными растворами не позволяет добиться длительного тесного контакта лекарственного препарата со слизистой оболочкой глотки.

Использование некоторых антисептических препаратов ограничено их тератогенным и мутагенным действием (диоксидин, хлоргексидин), а также вследствие их раздражающего эффекта и высокой аллергенности за счет содержания в них йода, эфирных масел, прополиса (Йодинол, Йокс, Ингалипт).

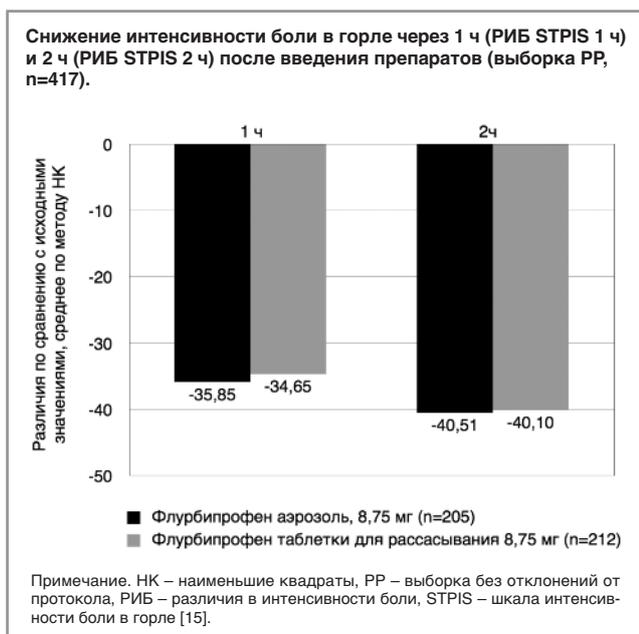
Еще одной распространенной формой топических препаратов, широко применяемых для лечения пациентов с острым тонзиллофарингитом, являются таблетки для рассасывания. На фармацевтическом рынке в настоящее время представлено огромное количество различных по механизму действия препаратов в форме таблеток для рассасывания. Наиболее распространены комбинированные препараты, сочетающие в себе антисептический, противовоспалительный и анальгезирующий эффекты. В литературе описаны клинические исследования, демонстрирующие эффективность использования данной лекарственной формы. При рассасывании достигается длительный контакт лекарственного препарата со слизистой оболочкой благодаря постепенному растворению препарата. Положительно сказывается и усиление слюноотделения при рассасывании, так как слюна смягчает воспаленную слизистую оболочку, а вырабатываемый при этом эндогенный лизоцим обладает бактерицидным действием.

Аэрозольные ингаляторы (спреи) для орошения слизистой оболочки глотки высокоэффективны, обеспечивают длительное воздействие непосредственно на пораженную слизистую оболочку. Единственным ограничением к применению аэрозолей является детский возраст до 3 лет.

Эффективным средством патогенетической терапии острого тонзиллофарингита считается использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Среди топических НПВП при лечении острого тонзиллофарингита чаще всего применяют флурбипрофен и бензидамин.

В клинической практике для купирования болевого синдрома у пациентов с острым тонзиллофарингитом отлично зарекомендовал себя противовоспалительный препарат флурбипрофен. Механизм его действия связан с ингибированием ферментов циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и ЦОГ-2 с последующим угнетением синтеза простагландинов (медиаторов боли), оказанием противовоспалительного и анальгезирующего действия. Обнаружение высокой активности флурбипрофена при топическом применении открыло новые возможности использования этого препарата для местного лечения при воспалительных заболеваниях глотки. Всем известны возможные нежелательные явления при применении неизбирательных блокаторов ЦОГ, среди которых, в частности, развитие гастро- и нефропатии. Многие пациенты при выраженном болевом синдроме, часто сопровождающем острые тонзиллофарингиты, самостоятельно принимают НПВП перорально для облегчения состояния. При местном использовании препарата нежелательное ингибирование фермента ЦОГ-1 происходит только на локальном уровне, а низкая резорбция при нанесении на слизистую оболочку позволяет избежать нежелательных реакций, встречающихся при системном применении.

Ранее флурбипрофен был доступен лишь в форме таблеток для рассасывания, недавно на рынке появилась форма аэрозоля. На территории Российской Федерации в 2014–2015 гг. на базе 14 исследовательских центров проводилось мультицентровое двойное слепое сравнительное исследование эффективности препарата флурбипрофен в форме таблеток для рассасывания и спрея. В исследовании при-



няли участие 440 взрослых пациентов, основной жалобой которых была сильная боль в горле. Основная цель данного рандомизированного клинического исследования – оценить эффективность флурбипрофена в дозировке 8,75 мг в виде аэрозоля или таблеток для рассасывания у пациентов с болью в горле, обусловленной острыми тонзиллофарингитами различной этиологии. Посредством блочной рандомизации больные были рандомизированы в одну из двух групп лечения: исследуемый препарат (флурбипрофен 8,75 мг аэрозоль) или препарат сравнения (флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания). В результате исследования в обеих группах продемонстрированы сравнимые показатели эффективности топического применения флурбипрофена для купирования болевого синдрома (см. рисунок) [15].

Противопоказаниями к применению препарата Стрепсилс® Интенсив спрей являются гиперчувствительность, обострение эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит), бронхиальная астма и ринит на фоне приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, детский возраст до 12 лет (полную информацию о способах применения и дозах, противопоказаниях и побочных эффектах смотрите в инструкции по применению).

Способ применения: 1 дозу препарата (3 нажатия на дозатор) распылять по задней стенке ротоглотки каждые 3–6 ч. Длительность приема препарата не более 3 дней, при этом в течение суток рекомендуется применять не более 5 доз [16].

Стрепсилс® Интенсив спрей при необходимости может быть использован в качестве адъювантной терапии в сочетании с системной антибиотикотерапией, так как даже обоснованное назначение антибактериальной терапии не приводит к быстрому купированию болевого синдрома. В свою очередь, препарат Стрепсилс® Интенсив спрей борется с основной беспокоящей жалобой – болью в горле, существенно улучшая при этом качество жизни пациента.

Выводы

В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению случаев нерационального назначения системной антибиотикотерапии пациентам с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки, что способствует росту антибиотикорезистентности. В клинической картине острого тонзиллофарингита ведущим симптомом является боль в горле. Большинство пациентов с острым тонзиллофарингитом нуждается в адекватной топической терапии. Местное применение НПВП сочетает патогенетическое и симптоматическое лечение при тонзиллофарингите как вирусного, так и бактериального происхождения.

Литература/References

- Карпищенко С.А., Баранская С.В. Поликомпонентный подход к терапии острых воспалительных заболеваний глотки. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 90–3. / Karpishchenko S.A., Baranskaia S.V. Multicomponent approach to the treatment of acute inflammatory diseases of the pharynx. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 90–3. [in Russian]
- Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И. и др. Тонзиллофарингиты. Под ред. С.В.Рязанцева. СПб.: Полифорум Групп, 2014. / Abdulkirimov Kh.T., Garashchenko T.I., Koshel' V.I. i dr. Tonzillofaringity. Pod red. S.V.Rizantseva. SPb.: Poliforum Grupp, 2014. [in Russian]
- Worrall G. Acute sore throat. Can Fam Physician 2007; 53: 1961–2.
- Altamimi S, Khalil A, Khalawi K et al. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. Cochrane Database System Rev 2012.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27. Elk. Grove Village, 2006.
- Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 1162–78.
- Sore throat and tonsillitis. National Guideline Clearing-house, 2001. <http://www.guideline.gov>
- Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale Emilia Romagna. <http://asr.regione.emilia-romagna.it>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (Clinical guideline 69) London: NICE, 2008. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care 2008. <http://www.nice.org.uk>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of sore throat. <http://www.sign.ac.uk>
- Starreveld JS, Zwart S, Boukes FS. Summary of the practice guideline 'Sore throat' (second revision) from the Dutch College of General Practitioners. Ned Tijdschr Geneesk 2008; 152 (8): 431–5.
- De Meyere M, Matthys J. Guideline acute sore throat. Huisart Nu 1999; 28: 193–201.
- Носуля Е.В., Ким И.А., Черных Н.М., Карноухова О.А. Острый тонзиллофарингит: эффективность топической терапии. Вестн. оториноларингологии. 2015; 80 (5): 71–6. / Nosulia E.V., Kim I.A., Chernykh N.M., Karnoukhova O.A. Ostryi tonzillofaringit: effektivnost' topicheskoi terapii. Vestn. otorinolaringologii. 2015; 80 (5): 71–6. [in Russian]
- Кюлев А.И. Ирригационная терапия верхних дыхательных путей. М.: Медицина, 1987. / Kiulev A.I. Irrigatsionnaia terapiia verkhnikh dykhatel'nykh putei. M.: Meditsina, 1987. [in Russian]
- Рандомизированное исследование клинической сопоставимости двух форм флурбипрофена 8,75 мг (спрей и таблетки для рассасывания) у пациентов с болью в горле на фоне инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, проведенное в Российской Федерации. ПМЖ. Мед. обозрение. 2018; 1 (1): 8–15. / Randomizirovanoe issledovanie klinicheskoi sopostavimosti dvukh form flurbiprofena 8,75 mg (sprei i tabletki dlia rassasyvaniia) u patsientov s bol'iu v gorle na fone infektsionnykh zaboolevaniy verkhnikh dykhatel'nykh putei, provedennoe v Rossiiskoi Federatsii. RMZh. Med. obozrenie. 2018; 1 (1): 8–15. [in Russian]
- Инструкция по медицинскому применению препарата Стрепсилс® Интенсив спрей для местного применения дозированной. / Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Strepils® Intensiv sprei dlia mestnogo primeneniia dozirovannyi. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сви́стущкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. клиники, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: svvm3@yandex.ru
 Мокяно́ Жанна Тиграновна – ассистент каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
 Карпова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Место флутиказона пропионата в современном лечении аллергического ринита

В.М.Свиштушкин[✉], П.А.Кочетков, Е.С.Щенникова, О.Ю.Карпова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[✉]svvm3@yandex.ru

Аллергический ринит является широко распространенным заболеванием, оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и может приводить к развитию сопутствующей патологии органов верхних отделов дыхательных путей. Основными целями лечения являются уменьшение или устранение симптомов аллергического ринита, предупреждение обострений и профилактика развития осложнений. Оптимально подобранная терапия должна позволить пациенту поддерживать привычный для него образ жизни. По данным большого количества исследований, флутиказона пропионат показал свою эффективность в купировании симптомов аллергического ринита, не приводя при этом к развитию значимых побочных эффектов.

Ключевые слова: аллергический ринит, астма, интраназальные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Свиштушкин В.М., Кочетков П.А., Щенникова Е.С., Карпова О.Ю. Место флутиказона пропионата в современном лечении аллергического ринита. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 13–16. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000003

Review

Role of fluticasone propionate in modern treatment of allergic rhinitis

V.M.Svistushkin[✉], P.A.Kochetkov, E.S.Shchennikova, O.Yu.Karpova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

[✉]svvm3@yandex.ru

Abstract

Allergic rhinitis is a common disease that greatly affect a quality of life and can contribute to the development of concomitant pathology of the upper airway tract. The main aim of the treatment is reducing or riddance of symptoms, prevention of acute conditions and complications. Appropriate treatment should allow patients to keep their normal pattern of life. Intranasal corticosteroids is the first-line treatment considering allergic rhinitis. According to multitude investigations fluticasone propionate proved its effectiveness in a control of the symptoms of allergic rhinitis along with low incidence of side effects.

Key words: allergic rhinitis, asthma, intranasal corticosteroids.

For citation: Svistushkin V.M., Kochetkov P.A., Shchennikova E.S., Karpova O.Yu. Role of fluticasone propionate in modern treatment of allergic rhinitis. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 13–16. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000003

Аллергический ринит (АР) характеризуется развитием иммуноглобулин Е-опосредованного воспаления слизистой оболочки полости носа под действием аллергена и является одним из самых распространенных аллергических заболеваний [1]. По эпидемиологическим данным, от 10 до 40% взрослого и от 2 до 25% детского населения страдают АР [2]. Согласно исследованию, проводимому в Северной Европе на протяжении 20 лет, по мере взросления пациентов распространенность АР увеличилась на 5% [3].

К клиническим симптомам АР относятся затруднение носового дыхания, зуд в полости носа, водянистые выделения из носа, чиханье, слезотечение. Заболевание длится годами и оказывает отрицательное влияние на повседневную деятельность, обучение и социальную активность страдающих им людей. Одним словом, наличие симптомов, характерных для АР, приводит к значительному снижению качества жизни пациентов [4]. Несмотря на то что в исследованиях большое число людей, страдающих АР, давали высокую оценку качеству своей жизни (превосходное – 11%, очень хорошее – 29%, хорошее – 34%), при проведении опроса среди здоровых добровольцев эти значения оказались в 2 раза выше (превосходное – 23%). При этом практически в 2 раза больше пациентов с АР (27%) сказали, что качество их жизни – низкое по сравнению со здоровыми добровольцами (15%) [5].

Проявления АР часто приводят к таким нарушениям сна, как бессонница, апноэ, необходимость использования снотворных препаратов [6]. Это, в свою очередь, приводит к значительному снижению активности в рабочее время и способности к обучению [7]. АР является одним

из факторов риска развития бронхиальной астмы, а в некоторых случаях оба заболевания могут манифестировать одновременно. По эпидемиологическим данным, от 30 до 50% пациентов с АР страдают бронхиальной астмой [8]. Также АР может способствовать развитию патологии как околоносовых пазух [9], так и уха [10]. Однако, по данным зарубежной литературы, распространенность патологии уха, ассоциированной с АР, колеблется в достаточно широких пределах – от 16,3 до 89% [11]. Более четкие значения приводятся в отечественной литературе. Так, у 24% детей АР способствовал развитию острого и хронического среднего отита, а в 28% случаев – хронического риносинусита [12].

По характеру течения выделяют интермиттирующий и персистирующий АР. Длительность симптомов интермиттирующего АР должна составлять менее 4 дней в неделю и менее 4 нед в году, а персистирующего – более 4 дней в неделю и более 4 нед в году [2].

Основными задачами лечения пациентов с данной патологией являются уменьшение или устранение симптомов АР, предупреждение обострений и профилактика развития осложнений при минимально выраженных побочных эффектах терапевтического препарата, что в результате улучшает качество жизни. В основе лечения АР лежат три основных подхода: элиминация воздействующего аллергена, фармакотерапия и иммунотерапия. Элиминация аллергена посредством смены локации в наиболее критический период [13, 14] или удаления субстратов аллергенов из жилища [15] – эффективный, но не всегда легко достижимый способ. Скорее он носит вспомогательный характер [16].

В ряде исследований как эффективный метод лечения АР зарекомендовала себя иммунотерапия [17, 18], однако все еще остаются не до конца ясными время наиболее оптимального начала терапии и ее длительность [19]. В США общими являются рекомендации по началу специфической иммунотерапии только у пациентов, у которых не удается добиться контроля симптомов посредством фармакотерапии [20].

Фармакотерапия АР включает системные и интраназальные антигистаминные препараты, системные и топические глюкокортикостероиды, интраназальные кромоны, системные и интраназальные деконгестанты, интраназальные антихолинэргические препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов или антилейкотриеновые препараты.

Интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) являются терапией 1-й линии в лечении АР и контроле его симптомов [21]. В исследованиях, а также метаанализах была показана большая эффективность ИнГКС в купировании симптомов АР по сравнению с применением антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов [22–25]. Механизм действия флутиказона пропионата основан на подавлении пролиферации тучных клеток, эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов. Также он уменьшает выработку медиаторов воспаления и других биологически активных веществ во время ранней и поздней фазы аллергической реакции [26].

По данным многочисленных литературных источников, флутиказона пропионат является эффективным препаратом для купирования симптомов АР. Так, в исследовании, проведенном в России, почти у 1/2 (22/48) пациентов с обострением АР на фоне терапии флутиказона пропионатом было отмечено полное исчезновение симптомов, у остальных сохранялись небольшое затруднение носового дыхания и стекание слизи по задней стенке глотки, не влияющие на качество жизни. При исследовании клеточного состава назального секрета эозинофилия на фоне терапии флутиказона пропионатом уменьшилась, а в некоторых случаях полностью исчезла к концу исследования [27]. В другом исследовании эффективность флутиказона пропионата была показана при лечении 610 пациентов с выраженными симптомами АР [28].

Одним из возможных побочных эффектов использования ИнГКС могут быть сухость в полости носа, образование корок и кровотечения. Однако правильное применение препарата позволяет избежать их развития [29]. Относительно других побочных эффектов флутиказона пропионата является безопасным, что также было показано в исследованиях. В 7 рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых и детей, получавших назальный спрей флутиказон в различных дозах, не было обнаружено значительного влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [30]. Многочисленные исследования использования спрея для носа флутиказона пропионата у детей с АР не выявили значительных изменений роста или концентрации кортизола [31, 32].

Немаловажным является и тот факт, что применение флутиказона пропионата значительно уменьшает проявления конъюнктивита [33, 34], который в 40% случаев сопровождает АР [35].

Таким образом, данные клинических исследований и обширный опыт практического использования позволяют сделать вывод о том, что применение флутиказона пропионата эффективно устраняет клинические проявления АР, повышая качество жизни пациентов.

Литература/References

- Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 103–15.
- Brożek JL, Bousquet J, Agachee I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (6).
- Janson C, Johannessen A, Franklin K et al. Change in the prevalence asthma, rhinitis and respiratory symptom over a 20 year period: associations to year of birth, life style and sleep related symptoms 2018. DOI: 10.1186/s12890-018-0690-9
- Meltzer EO. Allergic rhinitis: burden of illness, quality of life, comorbidities, and control. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36 (2): 235–48.
- Meltzer EO, Blaiss MS, Naclerio RM et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33 (5): 113–41.
- Roxbury CR, Qiu M, Shargorodsky J. Association between allergic rhinitis and poor sleep parameters in US adults. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018; 8 (10): 1098–106.
- Robinson S, Buchs S, Hammerby E et al. A Review of The Quality of Life and Educational Burden of Allergic Rhinitis on Adolescents. *Value Health* 2017; 20 (9): 648.
- Павлова К.С. Аллергический ринит. *Мед. совет.* 2013; 1: 89–96. / Pavlova K.S. Allergicheskii rinit. *Med. sovet.* 2013; 1: 89–96. [in Russian]
- Vlastos I, Athanopoulos I, Mastronikolis NS et al. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2009; 88 (4): 17–9.
- Kreiner-Moller E, Chawes BL, Caye-Thomassen P et al. Allergic rhinitis is associated with otitis media with effusion: a birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2012; 42 (11): 1615–20.
- Luong A, Roland PS. The link between allergic rhinitis and chronic otitis media with effusion in atopic patients. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41 (2): 311–23.
- Морозова С.В., Карапетян Л.С. Актуальная гипосенсибилизирующая терапия аллергического ринита. *Мед. совет.* 2018; 8: 76–9. / Morozova S.V., Karapetian L.S. Aktual'naiia giposensibiliziruiushchaia terapiia allergicheskogo rinita. *Med. sovet.* 2018; 8: 76–9. [in Russian]
- Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR et al. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (6): 2–24.
- Piacentini GL, Martinati L, Mingoni S, Boner AL. Influence of allergen avoidance on the eosinophil phase of airway inflammation in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97 (5): 1079–84.
- Sharma HP, Hansel NN, Matsui E et al. Indoor environmental influences on children's asthma. *Pediatr Clin North Am* 2007; 54 (1): 103–20.
- Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *UpToDate* Updated October 2016.
- Maloney J, Bernstein DI, Nelson H et al. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 146–53.
- Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1342–9.
- Wheatley LM, Togias A. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015; 372 (5): 456–63.
- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1–84.
- Small P, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 (1): 3.
- Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 896: 479–84.
- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (2): 1–84.
- Pullerits T, Praks L, Ristioja V et al. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 949–55.
- Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 1624–9.
- Biggadike K. Fluticasone furoate/fluticasone propionate – different drugs with different properties. *Clin Respiratory J* 2011; 5 (3): 183–4.
- Ильина Н.И., Козлов В.С., Павлова К.С. и др. Опыт применения флутиказона пропионата у пациентов с аллергическим ринитом в России. *Болезни органов дыхания (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2008; 1: 58–61. / Il'ina N.I., Kozlov V.S., Pavlova K.S. i dr. Opyt primeneniia flutikazona propionata u patientsov s allergicheskim rinitom v Rossii. *Respiratory Organs Diseases (Suppl. Consilium Medicum)*. 2008; 1: 58–61. [in Russian]
- Carr WW, Ratner P, Munzel U et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33 (6): 45–9.
- Small P, Frenkiel S, Becker A et al. The Canadian Rhinitis Working Group: Rhinitis: A practical and comprehensive approach to assessment and therapy. *J Otolaryngol* 2007; 36 (1): 5–27.

30. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 1–12.
31. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 407–13.
32. Group FP. Fluticasone Propionate Collaborative Pediatric Working Group. Treatment of seasonal allergic rhinitis with once-daily intranasal fluticasone propionate therapy in children. *J Pediatr* 1994; 125: 628–34.
33. Bernstein DI, Levy AL, Hampel FC et al. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 952–7.
34. Ratner P, Van Bavel J, Mohar D et al. Efficacy of daily intranasal fluticasone propionate on ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114 (2): 141–7.
35. Hadley JA, Derebery JM, Marple BF. Comorbidities and allergic rhinitis: not just a runny nose. *J Fam Pract* 2012; 61 (2): 11–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Свиштушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. клиники, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: svvm3@yandex.ru

Кочетков Петр Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: adenotom@yandex.ru

Щеникова Екатерина Сергеевна – врач-оториноларинголог, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Карпова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Мукоцеле решетчатого лабиринта как осложнение трансэтмоидальной эндоскопической декомпрессии орбиты. Клинический случай

П.А.Кочетков[✉], А.Б.Ордян, А.А.Луничева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[✉]adenotom@yandex.ru

Мукоцеле околоносовых пазух является довольно редко встречающейся патологией, сопровождающейся значительными повреждениями слизистой оболочки, костной ткани, с возможными внутричерепными и интраорбитальными осложнениями. Представляем клинический случай мукоцеле решетчатого лабиринта, возникшего как осложнение после трансэтмоидальной эндоскопической декомпрессии орбиты (ТЭДО), произведенной по поводу эндокринной офтальмопатии. К наиболее частым осложнениям ТЭДО относится послеоперационная диплопия, которая возникает, по данным разных авторов, в 6–38% случаев. Также описаны случаи возникновения риносинусита после декомпрессии орбиты в 4–11% случаев и единичные случаи ликвореи из области клиновидной пазухи. Особенность нашего клинического случая заключается в том, что это единственный случай осложнения ятрогенного характера после эндоскопической трансэтмоидальной орбитотомии, зарегистрированный в нашей клинике.

Ключевые слова: осложнение трансэтмоидальной декомпрессии орбиты, мукоцеле околоносовых пазух.

Для цитирования: Кочетков П.А., Ордян А.Б., Луничева А.А. Мукоцеле решетчатого лабиринта как осложнение трансэтмоидальной эндоскопической декомпрессии орбиты. Клинический случай. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 17–19. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000004

Case Reports

Mucocele of ethmoidal labyrinth as complication of transethmoidal orbital decompression. Clinical case

P.A.Kochetkov[✉], A.B.Ordyan, A.A.Lunicheva

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

[✉]adenotom@yandex.ru

Abstract

The mucocele of paranasal sinuses is quite seldom found pathology which is followed by appreciable damages of a mucosa, a bone tissue with possible intracranial and intraorbital complications. We represent a clinical case of a mucocele of the ethmoidal labyrinth as a complication after the transethmoidal endoscopic decompression of an orbit (TEDO) made concerning an endocrine ophthalmopathy. The postoperative diplopia which arises, according to different authors, in 6–38% of cases belongs to the most frequent complications of TEDO. Cases of emergence of the rinosinusitis after the decompression of an orbit in 4–11% of cases and isolated cases of a liquorrhea from area of a clinoid sinus are also described. The feature of our clinical case is that it is the only case of a complication of iatrogenic character after an endoscopic transethmoidal orbitotomy registered in our clinic.

Key words: complications of transethmoidal orbital decompression, mucocele of paranasal sinuses.

For citation: Kochetkov P.A., Ordyan A.B., Lunicheva A.A. Mucocele of ethmoidal labyrinth as complication of transethmoidal orbital decompression. Clinical case. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 17–19. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000004

Актуальность

Мукоцеле представляет собой доброкачественное локально-деструктивное поражение околоносовых пазух. Это полость, выстланная псевдобокаловидным или цилиндрическим эпителием, заполненная мукозным содержимым. Мукоцеле образуется, как правило, вторично из-за обструкции соустьев синусов и характеризуется затяжным течением. Причиной обструкции выступают аномалии развития соустьев придаточных пазух носа, воспаления, последствия травм, опухолей, высоко расположенное искривление перегородки носа, аллергия [1–3]. Наиболее часто поражаются лобные пазухи (60–65%), на втором месте – клетки решетчатого лабиринта (20–25%). Частота развития заболевания среди мужчин и женщин одинакова.

Анатомически и лобный, и решетчатый синусы близко прилегают к тканям глаза и головного мозга, поэтому патологический процесс здесь может стать причиной компрессии орбиты, повышения внутриглазного давления, диплопии или птоза [4]. При распространении мукоцеле, эрозии стенок костей в 70% случаев пациенты предъявляют жалобы на головную боль [5], боль в периорбитальной области [4], диплопию и односторонний экзофтальм – в 30% случаев. Про-

грессирование патологического процесса может приводить к потере остроты зрения, выпадению полей зрения, интракраниальным и интраорбитальным осложнениям [6–8].

«Золотым стандартом» диагностики мукоцеле служит компьютерная томография, определяющая точную локализацию процесса, соотношение между соседними анатомическими структурами, а также выраженность деструктивного процесса. Кроме того, компьютерная томография позволяет провести дифференциальную диагностику изолированного мукоцеле от злокачественного процесса, инородных тел, что, безусловно, важно при выборе тактики ведения пациента [3].

Лечение мукоцеле основывается на его хирургическом удалении, особенно при наличии у пациента диплопии и птоза. Для хирургического лечения в 1989 г. D.Kennedy и соавт. предложили использовать эндоскопический эндоназальный доступ, который позволяет адекватно дренировать содержимое полости под визуальным контролем. Раннее лечение заключалось в наружном вскрытии пораженной пазухи с удалением патологического содержимого, слизистой оболочки с созданием широкого сообщения с полостью носа [9]. Эндоскопический доступ предпочтительнее

Рис. 1. Компьютерная томография пациентки до повторного хирургического вмешательства. Образование в решетчатом лабиринте оказывает компрессию на внутриорбитальные ткани.

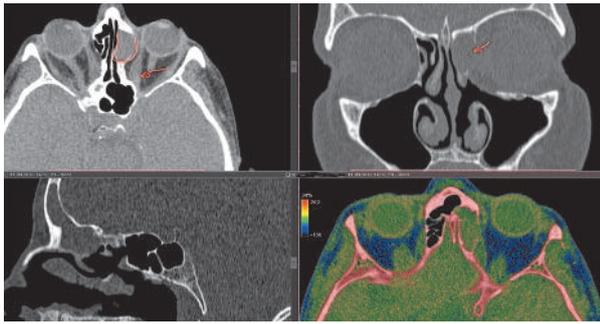


Рис. 2. Эндофото. Спаечный процесс между средней носовой раковиной слева и окружающими тканями.

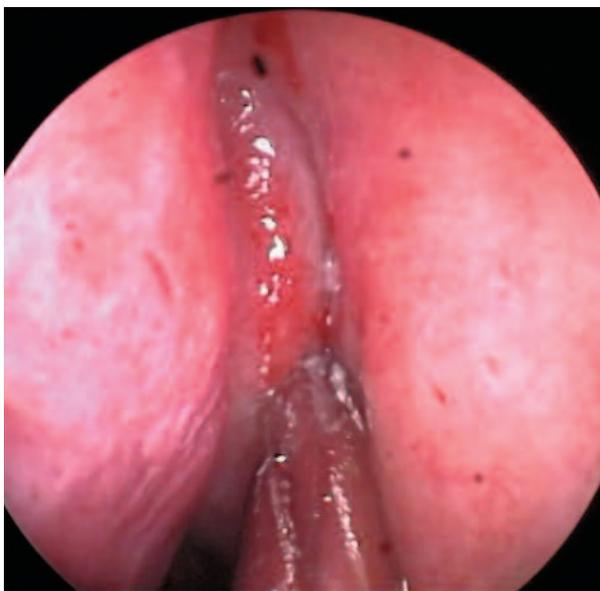


Рис. 3. Эндофото. Аспирация гнойного экссудата мукоцеле после рассечения спаек среднего носового хода.



лен из-за минимального повреждения слизистой оболочки, быстрого восстановления после операции, низкой частоты рецидивов.

Рис. 4. Компьютерная томография после операции. Пневматизация решетчатых и лобной пазух слева восстановлена.



Клиническое наблюдение

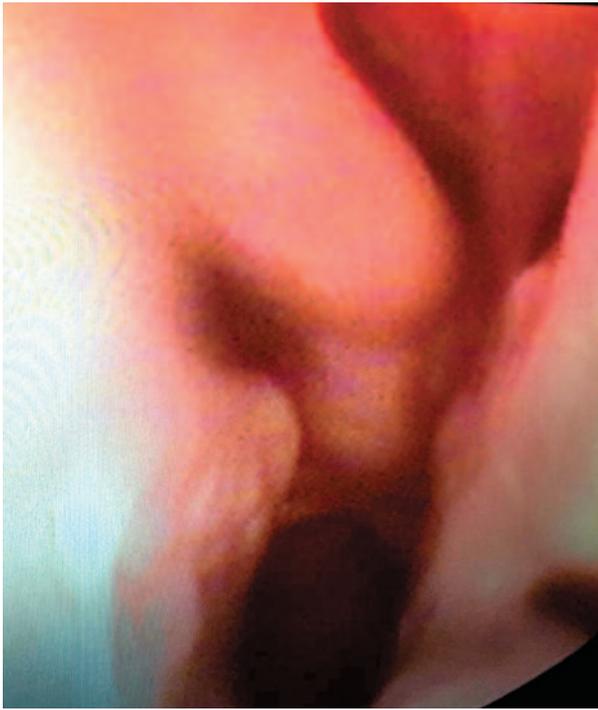
Пациентка Б., 59 лет, поступила в Клинику болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» 14.09.2018 с диагнозом: мукоцеле левого решетчатого лабиринта, состояние после двусторонней эндоскопической полисинусотомии с двусторонней декомпрессией орбит в 2015 г.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на дискомфорт и боль в области спинки носа слева, а также в проекции левой лобной пазухи и левого глаза, экзофтальма слева. В 2012 г. в связи с прогрессированием экзофтальма пациентка была направлена офтальмологом на обследование по эндокринологическому профилю. У пациентки был диагностирован хронический аутоиммунный тиреоидит, по поводу которого была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим облучением тканей щитовидной железы γ -лучами. В связи с выраженным косметическим дефектом со стороны глаз в 2013 г. пациентке была выполнена наружная декомпрессия резекцией латеральной орбитальной стенки. В 2015 г. в клинике болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» пациентке была выполнена трансэтмоидальная декомпрессия орбит (ТЭДО) эндоназальным доступом. В послеоперационном периоде отмечалась устойчивая положительная динамика, выражавшаяся в уменьшении экзофтальма, исчезновении косметического дефекта и улучшении качества жизни пациентки. Возникновение жалоб на боль в области спинки носа слева, а также в проекции левой лобной пазухи пациентка связывает с перенесенной вирусной инфекцией в августе 2018 г. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии околоносовых пазух от 11.09.2018, в левом решетчатом лабиринте определялось неоднородное образование мягкотканой жидкостной плотности, которое через соустье распространялось в левую лобную пазуху (рис. 1).

Пациентка была госпитализирована в Клинику болезней уха, горла и носа для дообследования и хирургического лечения. При осмотре на момент поступления отмечались экзофтальм слева и легкое косоглазие.

17.09.2018 пациентке выполнена эндоскопическая этмоидотомия со вскрытием мукоцеле левого решетчатого лабиринта под эндотрахеальным наркозом. Определялся выраженный спаечный процесс между средней раковиной и окружающими ее тканями (рис. 2). После тракции левой

Рис. 5. Эндофото. Определяются состоятельность и проходимость среднего и общего левых носовых ходов.



средней носовой раковины медиально с помощью серповидного ножа выполнен разрез рубцовой ткани между средней носовой раковиной и пролабирующими в полость носа мягкими тканями орбиты. При этом выделился густой гнойный муцин в большом количестве (рис. 3). Отмечено, что мукоцеле, располагающееся в области передних клеток решетчатого лабиринта, было спаяно с латеральной частью средней носовой раковины и слизистой оболочкой, покрывающей мягкие ткани орбиты на всем протяжении средней раковины, а также распространялось в левую лобную пазуху. При зондировании лобного кармана отмечено, что соустье лобной пазухи проходимо. По окончании операции в средней носовой ход установлен гемостатический материал Spongostan.

В послеоперационном периоде проводились туалет и анемизация полости носа, пациентка получала следующую медикаментозную терапию: цефтриаксон 1 г внутримышечно 2 раза в день, Кетонал 2,0 внутримышечно при болях. На 5-е сутки после операции под контролем эндоскопа остатки гемостатического материала удалены, отмеча-

лись умеренный отек слизистой оболочки и раневое отделяемое. По данным конусно-лучевой компьютерной томографии околоносовых пазух от 08.10.2018 отмечено восстановление пневматизации околоносовых пазух (рис. 4).

При динамическом наблюдении в послеоперационном периоде пациентка жалоб не предъявляла, дискомфорт и боль в области спинки носа слева, а также в проекции левой лобной пазухи и левого глаза отсутствовали, пальпация в проекции ската носа слева безболезненна; при эндоскопическом осмотре отмечались достаточная проходимость среднего носового хода, уменьшение выраженности экзофтальма (рис. 5).

Заключение

На базе Клиники болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» были выполнены более 100 эндоназальных эндоскопических операций по декомпрессии орбиты трансэтмоидальным доступом пациентам с эндокринной офтальмопатией в стадии медикаментозной компенсации или полной ремиссии по активности основного процесса. В настоящий момент данный клинический случай является единственным подобным послеоперационным осложнением в нашей практике. Это позволяет сделать заключение о том, что мукоцеле решетчатого лабиринта как осложнение, развивающееся после ТЭДО, является ятрогенным, что подчеркивает необходимость тщательного динамического наблюдения за пациентами после ТЭДО.

Литература/References

1. Dubin MR, Tabae A, Scruggs JT et al. Image-guided endoscopic orbital decompression for Graves' orbitopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117 (3): 177–85.
2. Graham SM, Brown CL, Carter KD et al. Medial and lateral orbital wall surgery for balanced decompression in thyroid eye disease. *Laryngoscope* 2003; 113 (7): 1206–9.
3. Верещагина О.Е., Коношков А.С. Мукоцеле решетчатого лабиринта. Рос. оториноларингология. 2013; 2 (63): 5–8. / Vereshchagina O.E., Konoshkov A.S. Mukotsele reshetchatogo labirinta. *Ros. otorinolaringologiya*. 2013; 2 (63): 5–8. [in Russian]
4. Jong SK, Eun JK, Sam HK. An ethmoid mucocoele causing diplopia. *Med (Baltimore)* 2017; 96 (50): e9353.
5. Nugent GR, Sprinkle P, Byron M. Sphenoid sinus mucocoeles. *J Neurosurgery* 1970; 32: 443–51.
6. Лихачев А.Г. О кистозном растяжении придаточных пазух носа. М., 1948. / Likhachev A.G. O kistoiznom rastiazhenii pridatochnykh pazukh nosa. М., 1948. [in Russian]
7. Kennedy D et al. Endoscopic sinus surgery for mucocoeles: a viable alternative. *Laryngoscope* 1989; 99: 885–95.
8. Hao SP. Mucocoele of the sphenoid sinus with acute blindness: report of a case. *J Formosan Med Ass* 1994; 93: 519–21.
9. Muneer A, Jones NS. Unilateral abducens nerve palsy: a presenting sign of sphenoid sinus mucocoeles. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 644–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочетков Петр Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: adenotom@yandex.ru

Ордян Ани Борисовна – ординатор каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: anioradyan254@mail.ru.

Луничева Анна Александровна – студентка 5-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: anykalinicheva@rambler.ru

Возможности применения препарата Тонзилгон® Н в комплексной терапии хронического тонзиллита

А.В.Гуров[✉], М.А.Юшкина

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И.Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы. 117152, Россия, Москва, Загородное ш., д. 18А, стр. 2

[✉]alex9999@inbox.ru

Статья посвящена современным проблемам диагностики и лечения хронического тонзиллита (ХТ). Авторы обсуждают предпосылки к формированию очага хронического воспаления в небных миндалинах, этиологию и патогенез ХТ, роль β -гемолитического стрептококка группы А в развитии местных и общих сопряженных заболеваний. В статье представлены классификация ХТ по Преображенскому–Пальчуну, а также критерии дифференциальной диагностики различных форм ХТ. Также обсуждаются основные методы лечения ХТ, включающие консервативную терапию и хирургическую санацию. В статье представлено исследование эффективности и безопасности препарата Тонзилгон® Н в лечении ХТ, в котором оценивалась динамика основных клинических симптомов заболевания. Авторы делают вывод о высокой клинической эффективности и безопасности препарата и рекомендуют его в качестве комплексной терапии ХТ.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, консервативное лечение, Тонзилгон Н.

Для цитирования: Гуров А.В., Юшкина М.А. Возможности применения препарата Тонзилгон® Н в комплексной терапии хронического тонзиллита. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 20–24. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000027

Journal Article

Opportunities of Tonsilgon® N use in complex treatment of chronic tonsillitis

A.V.Gurov[✉], M.A.Yushkina

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

L.I.Swierzewski Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology of the Department of Health of Moscow. 117152, Russian Federation, Moscow, Zagorodnoe sh., d. 18A, str. 2

[✉]alex9999@inbox.ru

Abstract

The article covers modern problems of chronic tonsillitis (CT) diagnostics and treatment. The authors discuss the background for chronic inflammation focus formation in tonsils, etiology and pathogenesis of CT, and the role of group A β -hemolytic streptococcus in development of local and systemic concomitant diseases. CT classification by Preobrazhenskiy-Palchun is presented as well as differential diagnosis criteria for different CT forms. The basic CT treatment methods including conservative therapy and sanitation intervention are also discussed. The article presents the study of Tonsilgon® N effectiveness and safety in CT treatment that assessed dynamics of main clinical symptoms. Authors conclude that the medication has high clinical effectiveness and good safety profile, they recommend it to be used in combined CT treatment.

Key words: chronic tonsillitis, conservative treatment, Tonsilgon N.

For citation: Gurov A.V., Yushkina M.A. Opportunities of Tonsilgon® N use in complex treatment of chronic tonsillitis. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 20–24. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000027

Введение

Хронический тонзиллит (ХТ) является хорошо изученной, но не теряющей своей актуальности проблемой, интерес к которой проявляют не только врачи-оториноларингологи, традиционно занимающиеся диагностикой и лечением данного заболевания, но и врачи других специальностей – терапевты, кардиологи, ревматологи и многие другие. Это обусловлено тем, что факторы патогенеза ХТ являются причиной формирования сопряженной патологии почек, сердца, суставов, вызывая развитие так называемых метатонзиллярных заболеваний. Кроме того, рецидивирующее воспаление небных миндалин может приводить к отягощению и декомпенсации имеющейся соматической патологии, что, в свою очередь, провоцирует очередное обострение ХТ, формируя так называемый «порочный круг». Известно, что более 100 соматических заболеваний могут быть этиологически и патогенетически связаны с ХТ, что диктует необходимость комплексного и междисциплинарного подхода к диагностике и лечению ХТ.

Говоря об определении понятия ХТ, нельзя ограничиваться только упоминанием о местном воспалении ткани

небных миндалин, необходимо учитывать особенность патогенеза ХТ и его влияние на другие органы и системы. Таким образом, можно охарактеризовать ХТ как общее хроническое инфекционно-аллергическое заболевание с местной воспалительной реакцией в небных миндалинах, протекающее как очаговая инфекция на фоне снижения функции иммунитета [1].

В качестве основных предпосылок к возникновению и развитию ХТ выступают анатомо-топографические и физиологические особенности небных миндалин – наличие глубоких и извилистых лакун и крипт, что создает благоприятные условия для вегетирования микрофлоры, а треугольная складка Гиса, прикрывающая лакуны в области нижнего полюса миндалины, способствует нарушению дренажа и рецидивированию хронического воспаления [1, 2]. Еще одним немаловажным фактором, предрасполагающим к развитию ХТ, является особенность строения покровного эпителия стенок крипт, а именно наличие мелких разрывов с дезэпителизацией – участков физиологического ангиогенеза. В обнаженную в этих разрывах эпителия лимфатическую ткань миндалин свободно проникают микроорганизмы

мы, что является необходимым механизмом для формирования естественного иммунитета, однако при неблагоприятных условиях это может стать первым этапом развития очага хронической инфекции в небных миндалинах [2].

Нередко причиной возникновения ХТ является снижение общей и местной реактивности организма после перенесенных респираторных вирусных инфекций, переохлаждения, в результате нерационального и несбалансированного питания. К факторам риска развития ХТ можно отнести и наличие очагов воспаления в полости рта, околоносовых пазухах, нарушения анатомии внутриносовых структур, приводящие к стойкому затруднению носового дыхания. Однако ключевым фактором в патогенезе ХТ и его осложнений остается β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Так, по данным разных авторов, в этиологии ХТ его доля составляет у детей 30%, у взрослых – 40–70%. Значительно реже возбудителями ХТ являются стрептококки серологических групп С и G, а также разнообразные стафилококки, *Haemophilus influenzae*, *Micrococcus catarrhalis*, а также атипичные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы). Определенная роль в этиологии ХТ принадлежит лимфотропным вирусам, в частности аденовирусам, вирусам гриппа и парагриппа, герпеса, энтеровирусам 1, 2 и 5-го серотипов, вирусу Эпштейна–Барр [1, 3].

Согласно литературным данным, примерно каждый 5-й, перенесший ангину, в последующем страдает ХТ, в связи с чем частота выявляемости ХТ не имеет тенденции к снижению, составляя среди взрослых 5–6%, а среди детей – в 2 раза больше. Следует отметить, что у 3% больных, перенесших ангину, развиваются ревматические осложнения, а у больных ревматизмом после ангины в 20–30% случаев формируется порок сердца. При этом у пациентов с ХТ ангина наблюдается в 10 раз чаще, чем у практически здоровых людей, что еще раз подчеркивает актуальность проблемы ХТ [4, 5].

Многочисленные классификации ХТ основаны на клинических, патоморфологических и симптоматических признаках (Л.А.Луковский, 1941; В.Ф.Ундриц, 1954; И.Б.Солдатов, 1976). Однако современным представлениям о хронической очаговой инфекции, токсических и иммунных процессах при ХТ наиболее соответствует классификация Б.С.Преображенского (1970 г.), несколько измененная и дополненная В.Т.Пальчуном (1974 г.). Согласно этой классификации, выделяют две клинические формы ХТ: простую и токсико-аллергическую двух степеней выраженности [2].

Для местной формы ХТ характерно наличие ангин в анамнезе и местных признаков. К местным признакам относят прежде всего жидкий гной или казеозно-гнойные пробки в лакунах миндалин (нередко с запахом). При этом сами миндалины у взрослых, как правило, небольшие, гладкие или с разрывленной поверхностью. Признак Гизе означает стойкую гиперемию краев небных дужек, признак Зака – отечность краев верхних отделов небных дужек, а признак Преображенского – валикообразное утолщение краев передних небных дужек. Кроме того, часто отмечают сращение и спайки миндалин с дужками и треугольной складкой. Отмечается увеличение отдельных регионарных лимфатических узлов, иногда болезненных при пальпации.

При токсико-аллергической форме (ТАФ) 1-й степени помимо местных признаков появляются симптомы тонзиллогенной интоксикации – периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, слабость, разбитость, недомогание, быстрая утомляемость, пониженная трудоспособность, плохое самочувствие. Возможно возникновение периодических болей в суставах, определяются болезненность и увеличение шейных лимфоузлов. Функциональные нарушения сердечной деятельности при этой форме непостоянны, выявляются только в период обострения ХТ и не определяются при объективном обследовании – электрокардиографии (ЭКГ) [1, 2].

ТАФ 2-й степени включает в себя местные и общие признаки ТАФ 1-й степени с более выраженными токсико-аллергическими реакциями, а также обязательное наличие сопряженного заболевания, т.е. имеющего единые с ХТ этиологические и патогенетические факторы: паратонзиллярный абсцесс, парафарингит, гранулезный фарингит, а также общие заболевания – тонзиллогенный сепсис, ревматическая лихорадка, ревмокардит, гломерулонефрит и др. [1, 2].

В основе тонзиллогенной патологии сердца лежат тканевые повреждения нервно-дистрофической природы и развитие в органах очагов хронического воспаления токсико-аллергического характера. Поражение сердца при ХТ объясняется сходным антигенным строением основного возбудителя заболевания – БГСА и белков соединительной ткани миокарда и эндокарда. М-протеин обладает свойствами суперантигена, индуцирующего эффект аутоиммунитета [6]. При этом наиболее часто поражается внутренняя оболочка сердца – эндокард, образующий клапаны сердца, что может привести к формированию порока сердца или пролапса митрального клапана.

Повреждение миокарда стрептококковыми антителами при ХТ характеризуется появлением атриовентрикулярной блокады чаще 1-й (удлинение интервала P–Q), реже 2-й степени (выпадение комплексов QRS, регистрируемых на ЭКГ). «Золотым стандартом» диагностики ревматического поражения сердца является эхокардиографическое исследование [4].

Постстрептококковые изменения тканей сердца являются одним из симптомов развития острой ревматической лихорадки (ОРЛ) – тяжелого осложнения БГСА-инфекции, заболевания, сопряженного и ассоциированного с течением ХТ. Этим термином обозначают системное воспалительное заболевание соединительной ткани, вызванное БГСА при наличии очага инфекции у генетически предрасположенных к нему лиц. Заболевание связано с перекрестной реакцией антител к антигенам стрептококка с тканями человека, обладающими схожими антигенными структурами. Развитие ОРЛ определяется двумя основными процессами: прямым токсическим воздействием ферментов БГСА и иммунным ответом на антигены БГСА, приводящим к синтезу специфических антител, перекрестно реагирующих с антигенами клапанов сердца, сарколеммы кардиомиоцитов, синовиальной оболочки суставов, центральной нервной системы, кожи и некоторых других органов, тканей [6].

Среди заболеваний костно-мышечной ткани, сопряженных с тонзиллярной патологией и БГСА, особое место отводится реактивному артриту. Это заболевание характеризуется развитием асептического воспаления суставов через 2–4 нед после перенесенной ангины или обострения ХТ. Чаще отмечается одностороннее поражение суставов нижних конечностей или суставов позвоночника (серонегативный спондилоартрит) [4].

Необходимо отметить, что поражение почечной ткани, ассоциированное с течением ХТ, протекающее в виде постстрептококкового гломерулонефрита (ПГН), считается наиболее тяжелым, резистентным к терапии, склонным к хронизации и частому исходу в хроническую почечную недостаточность. ПГН возникает как иммунокомплексное воспаление в ответ на стрептококковый тонзиллит или развивается в результате воздействия на гломерулярный аппарат неполноценных по структуре иммуноглобулинов класса A₁ (IgA-нефропатия). Если ПГН развивается остро с относительно редкой склонностью к хронизации, то IgA-нефропатия протекает первично как хроническое заболевание, которое у 20–30% больных через 10 лет приводит к хронической почечной недостаточности [7].

Тонзиллогенное поражение нервной системы – малая хорея (ревматическая хорея – РХ) – является одним из проявлений ОРЛ. В патогенезе РХ играет роль перекрестная

иммуногенность антигенов БГСА с антигенами нервной ткани, кроме того, имеет место повышение чувствительности вегетативных образований гипоталамической области к патологической импульсации при ХТ и ангине. Характерно сочетание синдромов: хореические гиперкинезы; мышечная гипотония вплоть до дряблости мышц с имитацией параличей; расстройство статики и координации; сосудистая дистония; психоэмоциональные нарушения (неустойчивость настроения, раздражительность), плаксивость и т.д. Заболевание встречается редко, чаще бывает у девочек, обычно РХ манифестирует в детском возрасте с пиком дебюта между 7–12 годами [6].

Лечение ХТ непосредственно зависит от конкретной формы заболевания, что диктует необходимость тщательного обследования пациента, учета семейного анамнеза, анализа лабораторных показателей – лейкоцитов, СОЭ, антител к БГСА, ревматоидного фактора, а также данных инструментальных методов исследования, в комплексе позволяющих провести дифференциальный диагноз и определить тактику лечения для конкретного пациента.

Так, при простой форме возможно проведение консервативного лечения, включающего местное воздействие на небные миндалины и общеукрепляющую терапию. Чаще всего в клинической практике используют промывание лакун миндалин. Под визуальным контролем поочередно через каждую лакуну в крипту вводят тонкую специальную канюлю, соединенную со шприцем, и под давлением антисептического раствором вымывают содержимое лакун. Курс лечения состоит из 10–15 промываний, которые проводят через день.

Эффективным способом эвакуации содержимого лакун и крипт миндалин являются вакуумная аспирация и промывание антисептиком при помощи специальной установки, например аппарата «Тонзилор». Таким образом, достигается тройное действие: освобождение глубоких отделов лакун от патологического содержимого, воздействие на патогенную микрофлору и гидромассаж миндалин [1, 2].

В курс консервативной терапии входит и физиотерапевтическое лечение. Ультрафиолетовое облучение (УФО) применяют наружным методом (на область регионарных лимфатических узлов) и непосредственно на миндалины через специальный тубус. Курс лечения состоит из 10–15 сеансов. УФО повышает резистентность миндалин, улучшает барьерную функцию, стимулирует местные и общие иммунные процессы, оказывает антибактериальное действие. Воздействие на миндалины и лимфатические узлы вызывает расширение мелких кровеносных сосудов и прилив крови к очагу воспаления.

Эффективность терапии ХТ оценивается по отсутствию или уменьшению числа обострений (ангин); исчезновению или уменьшению выраженности местных признаков; регрессу токсико-аллергических симптомов [1, 2].

При ТАФ 1-й степени лечение целесообразно также начать с курса консервативной терапии, однако при отсутствии положительного эффекта после 1–2 курсов решают вопрос о хирургическом лечении. Наконец, при ТАФ 2-й степени следует сразу применить радикальное хирургическое лечение – двустороннюю тонзиллэктомию [1, 2].

Щадящие небольшие операции при ХТ, в частности лакунотомия гальванокантером, лазером, криотонзиллотомия и др., не имеют длительного эффекта и часто приводят к ухудшению течения заболевания, поэтому они не нашли широкого применения.

Тонзиллэктомию выполняют под местной анестезией или под интубационным наркозом. Используются различные технологии: традиционное иссечение ножницами и проволочной петлей (это наиболее часто применяемый метод в практике ЛОР-врачей); электрокоагуляция; иссечение с помощью ультразвукового скальпеля; метод термической сварки (применение инфракрасного лазера); вапоризация с помощью углеродного CO₂-лазера; ИАГ-гель-

Рис. 1. Динамика субъективных симптомов у больных ХТ по сенсорно-аналоговой шкале (n=50).

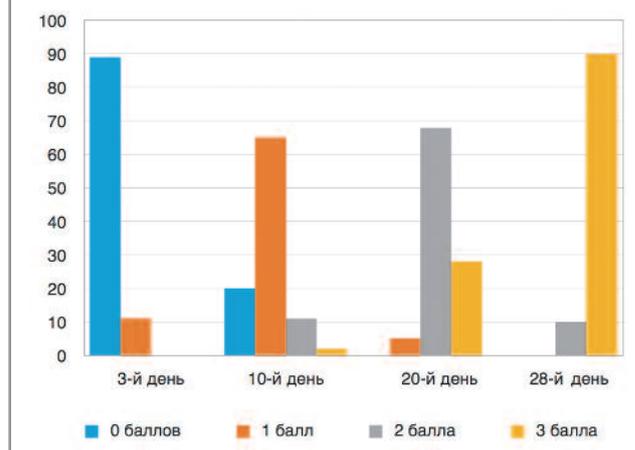
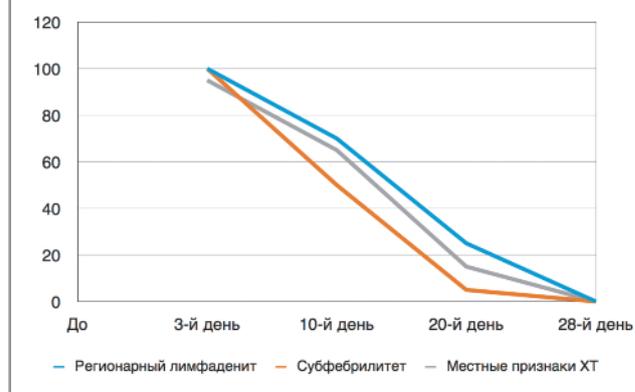


Рис. 2. Динамика основных клинических симптомов у пациентов с ХТ (n=50).



миевый лазер (воздействие сверхкороткими импульсами лазерного излучения); микродебридер; радиочастотная абляция; биполярная радиочастотная абляция (кобляция). Среди осложнений тонзиллэктомии наиболее частым и опасным является кровотечение из тонзиллярных ниш. Поэтому в послеоперационный период важно соблюдать щадящий режим, особенно строгий в первые часы и дни после операции [1, 2, 6].

С целью повышения качества консервативного лечения ХТ, снижения частоты обострений и профилактики развития местных и общих осложнений в схему комплексного лечения могут быть дополнительно включены препараты, которые обладают антисептическим, противовоспалительным действием и повышают иммунную функцию небных миндалин. Таким лекарственным средством является хорошо известный препарат Тонзилгон® Н, давно зарекомендовавший себя как эффективное и безопасное средство для лечения острой и хронической воспалительной патологии ротоглотки.

В состав препарата входят корень алтея, цветы ромашки, хвощ, тысячелистник, одуванчик, листья ореха и кора дуба, что определяет противовоспалительный, иммуномодулирующий, обволакивающий и антисептический эффекты препарата Тонзилгон® Н, подтвержденные множеством исследований [8–10].

Препарат выпускается в форме капель для приема внутрь и таблеток, покрытых оболочкой, что делает удобным его применение у пациентов разных возрастных групп.

Материалы и методы

Целью нашего исследования было изучение эффективности препарата Тонзилгон® Н в лечении ХТ.

Под нашим наблюдением находились 50 человек, среди них 28 женщин и 22 мужчины в возрасте от 20 до 56 лет, страдающих ХТ. Длительность заболевания составила от 2 до 18 лет ($M=8,5\pm 3,6$ года), в исследование были включены пациенты с простой формой ХТ и ТАФ 1-й степени.

Пациенты получали стандартное лечение (промывание лакун миндалин растворами антисептиков, УФО), а также в комплекс лечения был включен препарат Тонзилгон® Н, который назначали внутрь по 25 капель 3 раза в сутки за 15 мин до приема пищи. Курс лечения составил 4 нед.

Эффективность проводимого лечения оценивали с помощью оценки субъективных и объективных показателей динамики клинической картины ХТ по сенсорно-аналоговой шкале. У больных отслеживали динамику жалоб и выраженность токсико-аллергических признаков (температура тела, головная боль, субъективная оценка общего самочувствия, регионарный лимфаденит); а также изменения фарингоскопической картины: гиперемию и отек краев небных дужек (признаки Гизе, Зака и Преображенского), наличие в лакунах жидкого гнойного отделяемого или казеозных пробок. Оценку жалоб и клинической картины заболевания осуществляли на 3, 10, 20 и 28-й день наблюдения.

Для оценки степени выраженности субъективных симптомов мы использовали 4-балльную визуальную аналоговую шкалу, где:

- 0 баллов соответствовало полному отсутствию динамики основных симптомов и жалоб – неэффективное лечение;
- 1 балл соответствовал незначительному уменьшению симптомов основного заболевания и улучшению фарингоскопической картины – умеренно эффективное лечение;
- 2 балла – наличие слабых или редких проявлений симптомов ХТ – эффективное лечение;
- 3 балла – полному отсутствию основных симптомов ХТ – высокоэффективное лечение.

Результаты

По результатам анализа полученных данных было установлено, что на 3-й день лечения (1-й визит) только 6 (12%) пациентов оценивали динамику основных жалоб как незначительную (1 балл), остальные 44 (88%) обследуемых не отмечали никаких изменений в самочувствии.

Однако уже на 2-м визите (10-й день) 33 (66%) пациента отмечали умеренное улучшение – уменьшение боли и першения в горле, улучшение общего самочувствия (1 балл), 6 (12%) пациентов оценивали лечение как эффективное – 2 балла, 2 (4%) пациента – полное отсутствие клинических проявлений (3 балла), в то время как 10 (20%) обследуемых не отмечали значимых изменений своего состояния – 0 баллов.

На 20-й день лечения (3-й визит) 34 (68%) наблюдаемых пациента оценивали лечение как эффективное, 14 (28%) – как высокоэффективное и 2 (4%) – как умеренно эффективное.

На 28-й день наблюдения большинство обследуемых – 45 (90%) пациентов сообщали о полном отсутствии клинических проявлений ХТ (3 балла), 5 (10%) пациентов – оценивали лечение как эффективное (2 балла); рис. 1.

Субъективные ощущения пациентов на фоне терапии соответствовали динамике клинической картины заболевания, оцениваемой врачом: так, на 1-м визите у 2 (4%) пациентов отмечали уменьшение выраженности местных признаков ХТ, у остальных наблюдаемых динамики клинической картины не наблюдалось. На 10-й день (2-й визит) у 16 (32%) пациентов отсутствовала болезненность лимфатических узлов, 27 (54%) пациентов отмечали нормализацию температуры и у 18 (36%) человек наблюдалось значительное улучшение фарингоскопической картины. При осмотре на 28-й день у всех обследуемых – нормализация температуры, отсутствие местных признаков ХТ и регионарного лимфаденита (рис. 2).

Все пациенты сообщали о хорошей переносимости препарата, побочных эффектов и аллергических реакций в ходе исследования зафиксировано не было.

Заключение

Результаты данного исследования показывают, что введение Тонзилгона® Н в схему комплексного лечения ХТ является эффективным, клинически оправданным и безопасным для пациентов. Уменьшение клинических симптомов на фоне лечения отмечалось большей половиной пациентов уже на 10-й день лечения, а уже к 20-му дню 96% пациентов оценивали лечение как эффективное и высокоэффективное. В момент завершения исследования 90% пациентов вообще не отмечали никаких симптомов ХТ. При этом, по данным объективного осмотра, на 28-й день лечения у всех пациентов местные проявления ХТ отсутствовали.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности длительного приема препарата Тонзилгон® Н в лечении ХТ, являющегося заболеванием, ригидным к традиционному лечению. В связи с этим он может быть препаратом выбора в комплексной терапии ХТ даже у пациентов с длительным его течением, повышая качество жизни таких больных за счет эффективного купирования всей неприятной симптоматики. Препарат может быть рекомендован к включению в схемы сезонных регулярных курсов лечения пациентов для повышения профилактического потенциала проводимого лечения и в период обострений ХТ для повышения эффективности лечения. Тонзилгон® Н может быть хорошей альтернативой местным антисептикам, так как оказывает свое действие, не повреждая микрофлору ротовой полости, состав которой оказывает влияние на общее течение воспалительного процесса.

Литература/References

1. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. / Palchun V.T., Luchikhin L.A., Kryukov A.I. Vospalitel'nye zabolevaniia glotki. M.: GEOTAR-Media, 2012. [in Russian]

2. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология: учебник. Изд. 3-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Palchun V.T., Magomedov M.M., Luchikhin L.A. Otorinolaringologiya: uchebnik. Izd. 3-e, pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
3. Хмельницкая Н.М., Попов Е.Л., Пушина П.Н. Оценка функционального состояния небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом. Вестн. оториноларингологии. 2000; 4: 33–9. / Khmel'nitskaya N.M., Popov E.L., Pushchina P.N. Otsenka funktsional'nogo sostoiianiia nebnnykh mindalin u bol'nykh khronicheskim tonzillitom. Vestn. otorinolaringologii. 2000; 4: 33–9. [in Russian]
4. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Аксенова А.В., Гусева О.А. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний. Вестн. оториноларингологии. 2012; 2: 5–12. / Palchun V.T., Gurov A.V., Akse-nova A.V., Guseva O.A. Sovremennye predstavleniia o toksiko-allergicheskikh proiavleniakh khronicheskoi tonzilliarnoi patologii, ego etiologicheskaiia i patogeneticheskaiia rol' v vozniknovenii i techenii obshchkh zabolevaniy. Vestn. otorinolaringologii. 2012; 2: 5–12. [in Russian]
5. Hoefakker S, van Erve E, Deen C. Immuno-histochemical defection of cotocalising cytoci-ne and antibodyproducing cells in the extrafollicular ared of human palatine tonsils. Clin Exp Immunol 1993; 93 (2) 223–8.
6. Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии. Под ред. В.Т.Пальчуна, А.И.Крюкова, М.М.Магомедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Rukovodstvo po ochagovoi infektsii v otorinolaringologii. Pod red. V.T.Palchuna, A.I.Kriukova, M.M.Magomedova. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
7. Tomioka S, Miyoshi K, Tabata K et al. Clinical study of chronic tonsillitis with IgA nephropathy treated by tonsillectomy. Acta Otolaryngol Suppl 1996; 523: 175–7.
8. Hostanska et al. Anti-inflammatory abilities of Tonzilgon®: Inhibition of IL-8 and human β -defensin 2 induced by LPS and IL-1 β in lung epithelial A549 cells. Eur J Integrative Medicine 2008; 1: 12.
9. Дрынов Г.И., Ивановшина О.К., Дьякова Ф.Н. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон Н. Детский доктор. 2001; 1: 67–9. / Dry-nov G.I., Ivaniushina O.K., Dyakova F.N. Rezul'taty lecheniia detei s khronicheskim tonzillitom preparatom Tonzilgon N. Detskii doktor. 2001; 1: 67–9. [in Russian]
10. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю. и др. Изучение эффективности и безопасности препарата Тонзилгон® Н в лечении хронического тонзиллита. Мед. совет. 2016; 17: 42–4. / Kryukov A.I., Kunel'skaia N.L., Tsarapkin G.Yu. i dr. Izuchenie ef-fektivnosti i bezopasnosti preparata Tonzilgon N v lechenii khronicheskogo tonzillita. Med. sovet. 2016; 17: 42–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гуров Александр Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. микробиологии и вирусологии педиатрического фак-та и каф. оториноларингологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского». E-mail: alex9999@inbox.ru

Юшкина Марина Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского»

Биорегуляционный подход при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей

Е.В.Коноплева[✉]

ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт». 195271, Россия, Санкт-Петербург, пр. Кондратьевский, д. 72А

[✉]elena.konopleva@pharminnotech.com

Биорегуляционная терапия воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей основана на принципе активации собственных резервов организма. Представлено применение биорегуляционных препаратов Энгистол и Траумель С.

Ключевые слова: биорегуляционные препараты, активация защитных сил организма, Энгистол, Траумель С.

Для цитирования: Коноплева Е.В. Биорегуляционный подход при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 25–29. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000050

Lectures

Bioregulatory approach in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract

Е.В.Коноплева[✉]

Saint Petersburg Medical and Social Institute. 195271, Russian Federation, Saint Petersburg, pr. Kondratevskii, d. 72A

[✉]elena.konopleva@pharminnotech.com

Abstract

Bioregulatory therapy of infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tract is based on the principle of activating the body's own reserves. There is a summary of the use of bioregulatory drugs Engystol and Traumeel S.

Key words: bioregulation medications, the activation of body defenses, Engystol, Traumeel S.

For citation: Konopleva E.V. Bioregulatory approach in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 25–29. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000050

Инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) включают в себя поражение слизистой оболочки респираторного тракта от полости носа до трахеобронхиального дерева, за исключением терминальных бронхиол и альвеол. ИВДП в настоящее время являются самыми распространенными и социально значимыми заболеваниями [1]. Неблагоприятные факторы для респираторной системы – курение, воздействие профессиональных вредностей (пыль, пары кислот и щелочей), респираторная инфекция. Каждый из перечисленных факторов может воздействовать самостоятельно или в комбинации с другими [2].

Большинство ИВДП имеют вирусную природу. Приводить к развитию ИВДП могут более 200 типов вирусов, в некоторых случаях причиной становятся другие инфекционные агенты. Механизмами борьбы с вирусной инфекцией являются нормально функционирующий эпителий слизистой, активация врожденного иммунного ответа на вирус, запуск адаптивного иммунного ответа. Ключевую роль в развитии адаптивного ответа играют CD4+ Т-лимфоциты – хелперы, которые в зависимости от основной функции и спектра продуцируемых медиаторов подразделяются на две субпопуляции: Th1-клетки (усиливают развитие клеточного иммунного ответа) и хелперные Th2-клетки (преимущественно управляют развитием гуморального звена). Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2, основанном на равно-

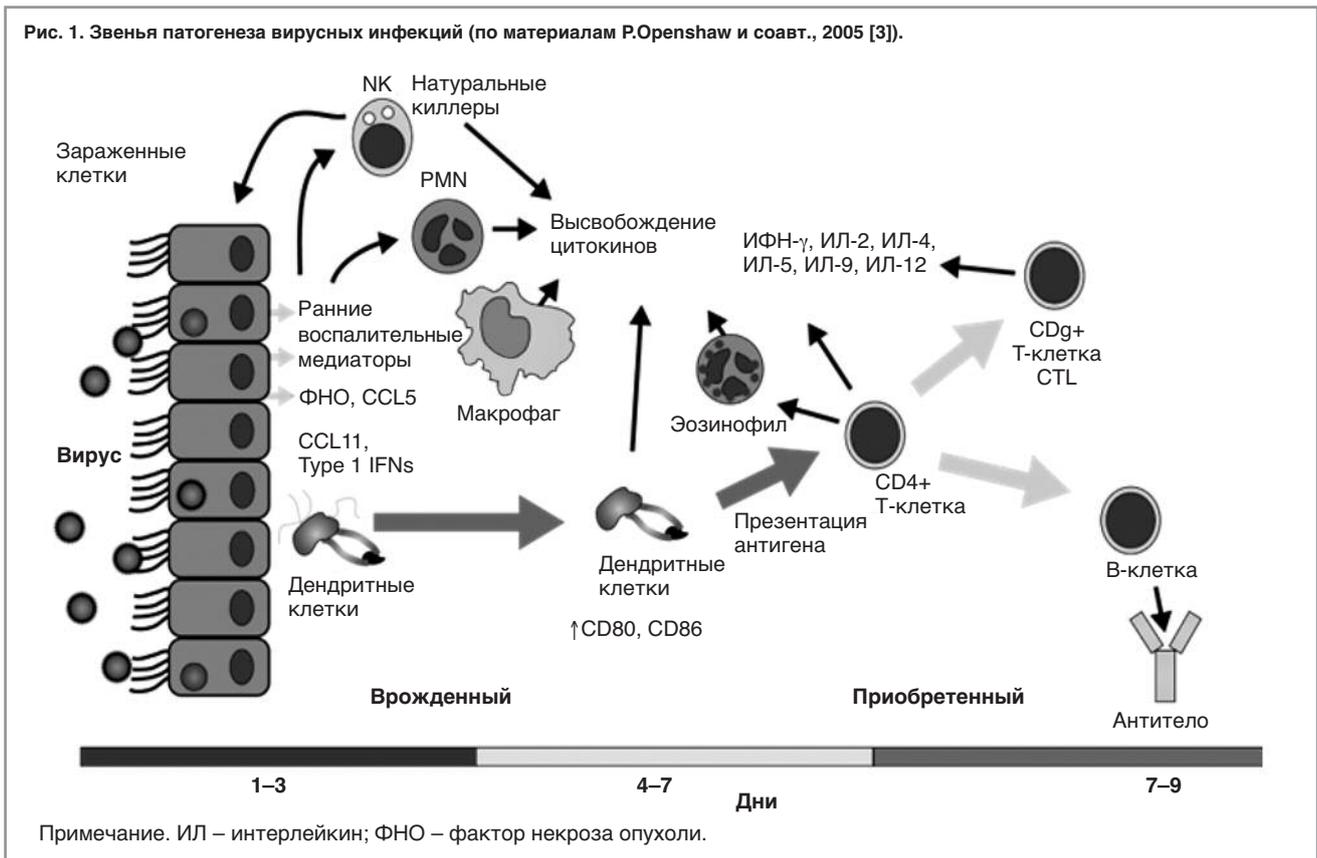
ценной продукции их регуляторных цитокинов. Цитокины Th1-клеток необходимы для элиминации вирусов. Th2-клетки активируются позднее для выработки медиаторов гуморального противовирусного ответа. Эффективным противовирусным адаптивным ответом считается активация Th1-клеток, секретирующих ряд цитокинов, в первую очередь – интерферон (ИФН)- γ . Звенья патогенеза вирусных инфекций представлены на рис. 1. В патогенезе вирусных инфекций выделяют также нарушение целостности эпителиального барьера, повышение секреции слизи и мукоцилиарный клиренс. Механизмы, благоприятствующие развитию бактериальной инфекции, – нарушение иммунного ответа в результате преобладания Th2-клеток [3]. Некоторые из этих процессов можно эффективно предотвратить с помощью подходов, не используемых в традиционных схемах лечения [4].

Клиническое течение ИВДП представлено в табл. 1.

Стандартное лечение ИВДП фокусируется на облегчении симптомов. Большое значение имеют щадящий режим, обильное питье, препараты для симптоматического лечения: жаропонижающие препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противокашлевые, отхаркивающие и средства от насморка (деконгестанты). Противовирусные препараты применяют у пациентов с нарушениями иммунитета. Антибиотики используют для борьбы с бактериальными инфекциями.

Таблица 1. Клиническое течение ИВДП

| Неосложненные ИВДП | Продолжительность | Симптомы |
|--------------------|-------------------|--|
| Острая фаза | 1–3 дня | Ринит, головная боль, боль в горле, недомогание и т.д. |
| Фаза разрешения | 7–11 дней | Часто сохраняется кашель |



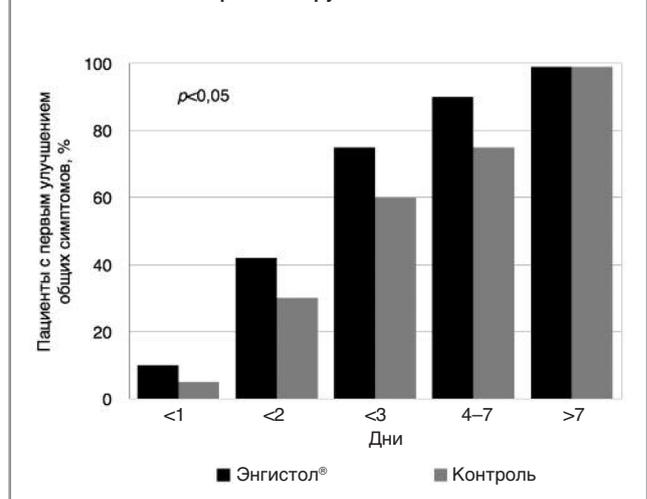
Биорегуляционный подход основан на укреплении и поддержке внутренних механизмов организма (саморегуляции и самовосстановления).

Биорегуляционные препараты (БП) – главный инструмент биорегуляционной системной медицины (БрСМ). Они состоят из нескольких компонентов, корректируя сразу ряд механизмов в рамках реакции воспаления. БП содержат невысокие дозы действующих веществ, которые не подавляют симптомы, а способствуют активации защитных сил организма. Согласно академической доктрине, на молекулярном уровне определяются прямые и объективные причинно-следственные связи между заболеванием и его причиной. Обнаружив их, следует с помощью точно подобранной дозы и концентрации препарата (например, НПВП) устранить молекулы, «виновные» в острой симптоматике, однако их прием в течение длительного времени обычно связан с высокой частотой нежелательных явлений. Препараты, применяемые в рамках БрСМ, чаще всего не обладают подобным быстрым эффектом, но характеризуются устойчивостью воздействия при длительном использовании. БП обеспечивают индивидуализацию подбора терапии.

Во многих случаях рационально сочетание препаратов академической и биорегуляционной медицины, поскольку каждое направление в зависимости от ситуации является востребованным и целесообразным.

Для профилактики и при начальных симптомах острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) эффективен Энгистол [5]. Он применяется в комплексной терапии

Рис. 2. Время до первого улучшения общих симптомов в группе Энгистол и контрольной группе.



гриппа и ОРВИ в качестве средства, активирующего неспецифические защитные механизмы организма. Энгистол ингибирует репликацию ряда вирусов (вирус гриппа А, риновирус человека 14-го типа, вирус простого герпеса 1-го типа, аденовирус 5-го типа, респираторно-синцитиальный вирус – РСВ) [6]. Компоненты Энгистола непосредственно взаимодействуют с вирусными частицами,

Таблица 2. Механизм действия Энгистола, обусловленный его отдельными компонентами [9]

| Sulfur (sepa) | Vincetoxicum hirundinaria (ластовень лекарственный) |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Муколитическое действие и влияние на пластические процессы в эпителиальных клетках Возможное влияние на арахидоновый каскад путем модуляции активности циклооксигеназы-2 и пути аденилаткиназы (провоспалительное действие) | <ul style="list-style-type: none"> Модулирующее действие на арахидоновый каскад Потенциальное муколитическое действие Модуляция болевого синдрома через воздействие на ГАМК(A)-бензодиазепиновый рецептор |

оказывают иммуностимулирующее действие, стимулируют фагоцитарную активность гранулоцитов человека, активность Т-лимфоцитов, вырабатывающих ИФН- γ [7]. Энгистол стимулирует секрецию ИФН 1-го типа в разных клеточных системах. Выработка ИФН 1-го типа играет важную роль в противовирусном ответе и подразумевает участие большого семейства многофункциональных иммунорегулирующих белков. Синтез ИФН 1-го типа запускается в клетках при проникновении и размножении вирусов через активацию регуляторных факторов ИФН. Энгистол подавляет активность вируса простого герпеса 1-го типа (снижение на 80%), проявляет противовирусное действие в отношении аденовируса 5-го типа (снижение на 73%), РСВ (снижение на 37%) и риновируса человека (снижение на 20%) [8]. Другие возможные механизмы действия Энгистола, обусловленные его отдельными компонентами, представлены в табл. 2.

Несколько клинических исследований Энгистола продемонстрировали его эффективность при лечении и профилактике распространенных вирусных ИВДП. Пациенты, получавшие лечение с или без вспомогательной терапии, достигли результатов «хорошо» и «очень хорошо» в 90% случаев, даже когда Энгистол применялся в качестве монотерапии. Пациенты, прошедшие лечение Энгистолом, оценили терапевтические результаты применения препарата как «очень хорошие» или «хорошие» в более чем 80% случаев. При лечении ИВДП Энгистол показал такую же эффективность в облегчении симптомов, как и стандартная терапия. По большинству показателей статистически значимая разница между двумя группами отсутствовала [9].

Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование препарата Энгистол показало, что для 11 из 16 симптомов гриппа, оценивавшихся в исследовании, средние значения выраженности симптомов для пациентов, принимавших Энгистол, были ниже, чем для пациентов, получавших плацебо. В ходе исследования оценивали такие симптомы, как слабость, потеря аппетита, аномальная жажда, бессонница, озноб, одышка, боль в горле, боль в ухе, боль в руках и ногах, головная боль, назальная секреция, увеличение лимфатических узлов, гиперемия барабанной перепонки, кашель, лихорадка (повышение более 37°C подмышечной температуры). Параллельно с клинической диагностикой гриппа или ОРВИ проводились анализы крови: эритроциты, гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, содержание нейтрофилов, эозинофилов, базофилов. Исследование показало, что в группе Энгистола отмечались увеличение общего содержания лейкоцитов в сочетании с менее выраженным снижением общего содержания лимфоцитов и снижение Т-лимфоцитов хелперов и супрессорных Т-клеток среди группы плацебо. Анализ титра антител гриппа А, определяемый во время болезни, повысился не менее чем на два уровня разведения. Отмечена корреляция между тяжестью симптомов и уровнем антител. Назначение Энгистола привело к уменьшению не только комплекса симптомов, но и к снижению титра антител гриппа А [10].

Энгистол облегчает симптомы простуды быстрее, чем стандартная терапия. В группе Энгистола время до первого улучшения общих симптомов оказалось меньше, чем в контрольной группе (рис. 2). Достоверно большее число пациентов ($p < 0,05$), получавших Энгистол, сообщили об улучшении самочувствия в течение 3 дней (77,1% по сравнению с 61,7% в контрольной группе) [11].

Отмечена хорошая переносимость Энгистола с минимальными побочными эффектами.

Плацебо-контролируемое двойное слепое исследование эффективности препарата Энгистол в лечении РСВ-ассо-



цированной инфекции у детей показало, что он значительно сокращает продолжительность симптомов при острой вирусной инфекции и помогает защититься от последующих инфекций [12].

Энгистол назначают по 1 таблетке 3 раза в день сублингвально за 30 мин или спустя 1 ч после приема пищи. Курс лечения – 2–3 нед. Проведение повторного курса следует обсуждать с лечащим врачом. При обострениях принимают по 1 таблетке каждые 15 мин (на протяжении не более 2 ч). У детей от 3 лет препарат применяют только по назначению и под контролем врача.

Энгистол может использоваться в сочетании с традиционными методами лечения. Подходит для продолжительного лечения.

Он представляет собой иммуностимулирующий препарат широкого терапевтического спектра [13].

В комплексной терапии ОРВИ у больных с аллергией также возможно использование препарата Энгистол (сублингвальные таблетки) [14].

БП, такие как Энгистол, являются комплексными, так как в их состав входит целый ряд активных компонентов, сочетанное действие которых позволяет обеспечить регуляционное воздействие на открытую биологическую систему и обширный детоксикационный эффект. Биорегуляционная терапия заболевания не подавляет симптомы, а дополнительно способствует активации защитных сил организма.

БП изготавливают из натуральных природных компонентов: экстрактов растений, вытяжек из органов животных, стерилизованных культур микроорганизмов, минеральных веществ, микроэлементов, катализаторов и т.п. Таким образом, принцип действия БП основан на биоактивных веществах, содержащихся в физиологических концентрациях, которые стимулируют системы организма и подключают дополнительные защитные механизмы.

Известно, что большинство традиционных лекарственных препаратов имеют определенные противопоказания или побочные действия. А в случае одновременного приема лекарственных препаратов из разных фармакологических групп, особенно пациентами, имеющими хронические заболевания, могут наблюдаться несовместимые сочетания фармакологического характера.

Комплексные БП могут назначаться либо независимо друг от друга, либо в разных сочетаниях, особенно при наличии хронического заболевания со множественными нарушениями в системе биологической регуляции и сопутствующими каскадными нарушениями функций организма. Назначение препаратов Энгистол и Траумель С в качестве базисных средств для коррекции дисфункций вегетативной системы (наряду с другими препаратами) характеризуется не только достаточно высокой эффективностью,

но и отсутствием какого-либо негативного действия на организм в целом [15].

Препарат Траумель С можно рассматривать как полноценную альтернативу НПВП или как дополнение к ним в рамках комплексного лечения, поскольку при эквивалентной терапевтической эффективности он обладает лучшей переносимостью и безопасностью, особенно при длительном применении. Опыт практического применения препарата российскими специалистами только подтверждает эти выводы [16]. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование эффективности терапии кортикостероидзависимой бронхиальной астмы пациентов от 20 до 74 лет выявило побочные эффекты лечения кортикостероидами при более чем 5-летнем применении: остеопороз, мышечную атрофию, повышенную предрасположенность к ушибам, а также утомляемость. Проводились спирометрические тесты, измерялся уровень иммуноглобулинов E, G, A, M в сыворотке крови. Также проводились тесты Клаузена, Парка, Беллавиты, биохимическое исследование крови, анализ мочи. Проведенное исследование показало, что 20-недельная терапия больных кортикостероидзависимой бронхиальной астмой препаратом Траумель С позволяет снизить дозу кортикостероидов в 2 раза. Основная группа получала Траумель С по 1 ампуле подкожно каждые 5–7 дней. Пациенты 2-й группы получали плацебо. Контрольная группа состояла из 20 здоровых лиц от 20 до 60 лет. Пациенты 1 и 2-й группы также получали кортикостероиды, метилксантиновые препараты для разжижения слизи, при ухудшении симптоматики – антибиотики. Таким образом, благодаря своему доказанному противовоспалительному действию препарат Траумель С является лекарственным средством, также заслуживающим внимания при использовании у пациентов с кортикостероидзависимой бронхиальной астмой [17].

Траумель С – БП, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав (рис. 3). Комплексный механизм действия препарата связан с нормализацией деятельности центральной (ЦНС) и периферической нервной системы, эндокринной и сердечно-сосудистой системы, иммунной системы, состоянием соединительной и мышечной ткани, свертывания крови, воспалительных процессов.

Траумель С назначают взрослым и детям старше 12 лет в комплексной терапии воспалительных заболеваний разных органов и тканей, обычно по 1 таблетке 3 раза в день за 15 мин до еды. Таблетку следует держать во рту до полного рассасывания. Капли Траумель С для приема внутрь назначают по 10 капель 3 раза в день, при отеках мягких тканей – по 30 капель 3 раза в день. Капли принимать за 15 мин до еды, развести в 1 чайной ложке воды и перед проглатыванием подержать во рту 1–2 мин. Курс лечения: при воспалительных заболеваниях – не менее 3–4 нед. Применение препарата более 8 нед возможно после консультации с врачом. Побочное действие: возможны аллергические реакции, в редких случаях – повышенное слюноотделение после приема препарата. При обнаружении побочных эффектов необходимо прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

Комплексная схема лечения заболеваний верхних дыхательных путей двумя биорегуляционными средствами – Энгистол и Траумель С – позволяет получить сочетанный эффект, положительно сказывающийся на скорости выздоровления.

Таким образом, исследование эффективности биорегуляционного лекарственного средства Энгистол компании «Хеель» (Германия) показало, что применение БП совместно с общепринятой терапией можно считать эффективным. Использованный БП хорошо переносился, не имел побочных реакций, способствовал дезинтоксикации, что дает возможность не применять дополнительное лечение с этой целью.

В ходе клинических испытаний Энгистол продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость, лечебные и профилактические преимущества в случае ИВДП. Биорегуляционный подход основан на укреплении и поддержке внутренних механизмов организма (саморегуляции и самовосстановления).

Комплексный БП Энгистол представляет собой эффективную замену или дополнение к медикаментозной терапии воспалительных и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей, хорошо сочетается с другими препаратами биорегуляционной терапии [18].

Литература/References

1. Коноплева Е.В. Клиническая фармакология в 2 ч. Ч. 2: учебник и практикум для вузов. М.: Юрайт, 2017. / Konopleva E.V. Klinicheskaia farmakologija v 2 ch. Ch. 2: uchebnik i praktikum dlia vuzov. M.: Iurait, 2017. [in Russian]
2. Коноплева Е.В. Клиническая фармакология в 2 ч. Ч. 1: учебник и практикум для вузов. М.: Юрайт, 2017. / Konopleva E.V. Klinicheskaia farmakologija v 2 ch. Ch. 1: uchebnik i praktikum dlia vuzov. M.: Iurait, 2017. [in Russian]
3. Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 (3): 541–55.
4. Коноплева Е.В. Биорегуляционный подход в комплексной терапии простудных заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2018; 1: 15–7. / Konopleva E.V. Bioregulatory approach in the complex treatment of colds. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2018; 1: 15–7. [in Russian]
5. Крутихина С.Б., Яблокова Е.А. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: современные возможности применения гомеопатических препаратов. *PMЖ*. 2016; 18: 1191–5. / Krutikhina S.B., Iablokova E.A. Ostrye respiratornye virusnye infektsii u detei: sovremennye vozmozhnosti primeneniia gomeopaticeskikh preparatov. *RMZh*. 2016; 18: 1191–5. [in Russian]
6. Roeska K, Seilheimer B. Antiviral activity of Engystol and Gripp-Heel: an in-vitro assessment. *J Imm Based Ther Vacc* 2010; 8: 6.
7. Коноплева Е.В. Особенности применения комплексных биорегуляционных препаратов в пульмонологии. *Болезни органов дыхания (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2016; 1; с. 52–6. / Konopleva E.V. Features complex bioregulatory drugs use in pulmonology. *Respiratory Organs Diseases (Suppl. Consilium Medicum)*. 2016; p. 52–56. [in Russian]
8. Oberbaum H, Glatthaar-Saalmuller B, Stolt P, Weiser M. Antiviral Activity of Engystol: an in vitro analysis. *J Altern Complement Med* 2005; 11 (5): 855–62.
9. Engistol. *Biologische Heilmittel Heel GmbH* 2011. 43.
10. Heilmann A. A combination injection preparation as a prophylactic for flu and common colds. *Biol Ther* 1994; VII (4): 249–53.
11. Schmiedel V, Klein P. A complex homeopathic preparation for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold: an observational study. *Explore (NY)* 2006; 2: 109–14.
12. Torbicka E et al. RSV infections in infants: therapy with a homeopathic preparation. *Biomed Ther* 1998; XVI (4): 256–60.
13. Коноплева Е.В. Выбор препаратов биорегуляционной медицины в лечении аллергических и инфекционных заболеваний. *PMЖ*. 2018; 1: 104–8. / Konopleva E.V. Vybore preparatov bioregulatsionnoi meditsiny v lechenii allergicheskikh i infektsionnykh zabolovani. *RMZh*. 2018; 1: 104–8. [in Russian]
14. Царев С.В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние. *PMЖ*. 2016; 12: 800–3. / Tsarev S.V. Infektsiia i allergiia: vzaimosviaz' i vzaimovliianie. *RMZh*. 2016; 12: 800–3. [in Russian]
15. Коноплева Е.В. Введение в клиническую фармакологию и фармакотерапию (сердечно-сосудистые средства). Учебное пособие. СПб.: Проспект Науки, 2018. / Konopleva E.V. Vvedenie v klinicheskuiu farmakologiju i farmakoterapiiu (serdechno-sosudistyie sredstva). *Uchebnoe posobie*. SPb.: Prospekt Nauki, 2018. [in Russian]
16. Мнение врачей: в фокусе – Траумель С. *Участковый терапевт*. 2016; 3: 9. / Mnenie vrachei: v fokuse – Traumel' S. *Uchastkovyi terapevt*. 2016; 3: 9. [in Russian]
17. Matusiewicz R. The effect of a homeopathic preparation on the clinical condition of patients with corticosteroid effect of a homeopathic preparation on the clinical condition of patients with corticosteroid – dependent bronchial asthma. *Biomed Ther* 1997; XV (3): 70–4.
18. Брашнина Н.П., Ворошко О.В. Респираторные заболевания у детей: лечение растительными и гомеопатическими препаратами. *Consilium Medicum (Прил.)*. 2001; 3 (14). / Brashnina N.P., Voroshko O.V. Respiratornye zabolovaniia u detei: lechenie rastitel'nyimi i gomeopaticeskimi preparatami. *Consilium Medicum (Pril.)*. 2001; 3 (14). [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Коноплева Елена Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ЧОУ ВО СПбМСИ. E-mail: elena.konopleva@pharminnotech.com

Новые возможности лечения воспалительных заболеваний глотки

В.П.Соболев, О.Ю.Карпова, П.С.Артамонова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
✉ Sobolev1972@mail.ru

Одна из основных жалоб, являющихся причиной обращения пациентов к врачу-оториноларингологу, – боль в горле. Данная проблема широко распространена, в связи с чем социально и клинически значима. Существует множество причин, приводящих к возникновению болевых ощущений в горле. Одним из ключевых факторов являются воспалительные заболевания глотки, такие как острый и хронический фарингит. Для лечения указанной патологии используются разнообразные лекарственные препараты. В большинстве случаев препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты, основные свойства которых – анальгезирующее и противовоспалительное.

Ключевые слова: фарингит, этиология, лечение, воспаление, бензидамин.

Для цитирования: Соболев В.П., Карпова О.Ю., Артамонова П.С. Новые возможности лечения воспалительных заболеваний глотки. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 30–32. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000026

Journal Article

New opportunities of the treatment of inflammatory diseases of the pharynx

V.P.Sobolev, O.Yu.Karpova, P.S.Artamonova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaja, d. 8, str. 2
✉ Sobolev1972@mail.ru

Abstract

One of the main complaints that caused patients to visit an otolaryngologist is sore throat. This problem is widespread, and therefore socially and clinically significant. There are many reasons of the sore throat, one of the key is inflammatory diseases of the pharynx, such as acute and chronic pharyngitis. A variety of drugs is used for the treatment of this kind of pathology. In most cases, the drugs of choice are nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the main properties of them are analgesic and anti-inflammatory.

Key words: pharyngitis, ethiology, treatment, inflammation, benzidamine.

For citation: Sobolev V.P., Karpova O.Yu., Artamonova P.S. New opportunities of the treatment of inflammatory diseases of the pharynx. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 30–32. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000026

Боль в горле и ее причины

Одной из наиболее часто встречающихся патологий в современной практике врача-оториноларинголога является боль в горле. Данная проблема высоко распространена, потому и является актуальной и социально значимой. По статистике, до 30% больных, обратившихся за помощью к врачам-оториноларингологам, терапевтам, педиатрам, врачам общей практики, отмечают фарингеальные жалобы, а каждый человек в среднем 2–3 раза в год испытывает боль или неприятные ощущения в глотке [1, 2]. Причины возникновения дискомфорта и боли в горле весьма разнообразны. К основным из них относятся неспецифические острые заболевания глотки, возникающие вследствие острых респираторных заболеваний (ларингиты, фарингиты, тонзиллиты), специфические заболевания глотки (туберкулез, сифилис, грибковые поражения), травмы глотки (ранения, ожоги, инородные тела), злокачественные новообразования глотки, заболевания, сопровождающиеся иррадиацией боли в глотку (заболевания нервной системы, остеохондроз шейного отдела позвоночника), а также другие (аллергические реакции, заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания щитовидной железы и пр.) [3, 4].

Анатомия глотки

Анатомически глотка представляет собой полый орган с мышечными стенками, покрытыми снаружи фасцией, внутри – слизистой оболочкой. Фарингеальная трубка подразделяется на три части: верхнюю – носоглотку, среднюю – ротоглотку, нижнюю – гортаноглотку. В разных отделах глотки находится комплекс лимфоидной ткани, который носит название «лимфоидное глоточное кольцо Пирогова–Вальдейера». Оно образовано скоплениями лимфоидной ткани,

а именно – двумя небными, глоточной, язычной и двумя трубными миндалинами, а также лимфоидными гранулами и лимфоидными валиками на боковых стенках глотки.

Наличие в подслизистом слое глотки множества лимфоидных образований – один из предрасполагающих факторов к возникновению инфекционно-воспалительных процессов. В свою очередь, лимфоидный аппарат глотки является частью периферической иммунной системы, формируя реакции клеточного и гуморального иммунитета.

Указанные структуры также выполняют одну из основных функций глотки – защитную, функционируя в качестве иммунного барьера слизистых оболочек верхних дыхательных путей [5, 6].

Фарингит: классификация, этиология, патогенез, клинические проявления

Фарингит представляет собой воспаление слизистой оболочки глотки, причиной которого в большинстве случаев является бактериальная или вирусная инфекция, а также рефлюксная болезнь, аллергические и токсические реакции, опухоли [7].

Согласно Международной классификации болезней выделяют острый и хронический фарингит. Острый фарингит может как быть самостоятельным заболеванием, вызванным разными инфекционными агентами, так и сопутствовать другим воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и т.д. [5, 6]. Боль в горле в рамках острого фарингита – одна из самых распространенных жалоб, с которой приходится сталкиваться специалисту в связи с возникновением острого воспаления слизистой оболочки глотки [7]. Причина возникновения большей части острых фарингитов – разные ви-

русные патогены: риновирус, вирус гриппа и парагриппа, аденовирус, коронавирусы [8]. Основными бактериальными агентами, оказывающими воздействие на слизистую оболочку глотки при остром фарингите, являются стрептококки группы В и С, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Candida*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Fusobacterium necrophorum* и *Corynebacterium diphtheriae*, однако 5–36% случаев возникновения острого фарингита связаны с β -гемолитическим стрептококком группы А [9]. Неадекватное лечение острого воспаления слизистой оболочки глотки, а также продолжающееся действие этиологического фактора могут привести к развитию хронического патологического процесса задней стенки глотки.

Основной жалобой при остром фарингите является боль в горле, особенно при «пустом глотке», а также ощущение саднения, першения, сухости в глотке. Общая симптоматика может быть выражена незначительно в виде слабости и повышения температуры тела [5, 6]. Фарингоскопическая картина представлена гиперемией слизистой оболочки и увеличенными лимфоидными гранулами задней стенки глотки [4–6].

Хронический фарингит – полиэтиологическое заболевание, распространенное среди лиц среднего и пожилого возраста, в то время как у детей оно встречается достаточно редко. Морфологические изменения слизистой оболочки при хроническом фарингите обычно имеют преимущественную локализацию в одном из анатомических отделов глотки, что позволяет выделять отдельные нозологические формы, такие как назофарингит, мезофарингит, гипофарингит.

Причины, вызывающие хронический фарингит, можно разделить на местные и общие. К первым относят рецидивирующие острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, в том числе носа и околоносовых пазух, приводящие к длительному ротовому дыханию. Общими причинами в первую очередь являются заболевания желудочно-кишечного тракта, гастрофарингеальный рефлюкс, а также сахарный диабет, патология печени, почек, болезни обмена веществ и др. [5, 6, 10].

Классификация хронических фарингитов, в отличие от острых, осуществляется не по этиологическому признаку, а по характеру развивающихся в слизистой оболочке изменений. Выделяют катаральный, атрофический и гипертрофический фарингит.

Катаральная форма фарингоскопически представляет собой застойную гиперемию, отечность, утолщение слизистой оболочки задней стенки глотки. Патоморфологически отмечаются расширение и стаз вен малого калибра, за счет чего и возникает пастозность слизистой оболочки, в периваскулярном пространстве наблюдается периваскулярная клеточная инфильтрация. При данной форме фарингита пациент жалуется на дискомфортные ощущения, боль в глотке в виде щекотания и саднения, ощущения инородного тела.

При осмотре пациентов с гипертрофической формой фарингита можно отметить гиперемию задней стенки глотки, на фоне которой возвышаются гранулы, округлые лимфоидные образования темно-красного цвета или тяжи разной величины, расположенные за задними небными дужками. Для гипертрофического фарингита характерным являются утолщение и уплотнение слизистой оболочки глотки, сопровождающееся расширением кровеносных и лимфатических сосудов, гиперсекрецией. В периваскулярном пространстве появляются лимфоциты. Страдая гипертрофическим фарингитом, пациенты отмечают аналогичные катаральному фарингиту жалобы, однако интенсивность их нарастает, может присоединяться заложенность ушей, исчезающая после совершения глотательных движений.

При атрофическом фарингите выявляются сухость, истонченность слизистой оболочки задней стенки глотки, местами усыпанной инъецированными сосудами, иногда

покрытой корками или вязкой слизью. Патоморфологами отмечены уменьшение величины и размеров слизистых желез, а также десквамация эпителиального покрова.

Следует обратить внимание на то, что основной жалобой пациентов как с острым, так и с разными формами хронического фарингита являются дискомфортные ощущения в глотке, такие как боль, саднение, першение [5, 6]. Основное звено патогенеза указанных форм фарингита – воспалительная реакция.

Воспаление как причина боли в глотке

Воспаление (греч. – phlogosis; лат. – inflammatio) – комплекс защитно-приспособительных реакций организма в ответ на воздействие патогенных факторов и вызываемое ими повреждение тканей, влекущее за собой изменения в организме местного и общего характера. Основными компонентами воспаления являются: альтерация, изменение гемодинамики, экссудация с развитием отека, эмиграция лейкоцитов, фагоцитоз и пролиферация [11]. В ответ на повреждение тканей бактериальным агентом и его фагоцитоз происходит синтез медиаторов воспаления. Среди них выделяют: биогенные амины (гистамин, серотонин), активные полипептиды и белки (кинины, факторы системы комплемента, ферменты, цитокины), а также производные арахидоновой кислоты (простагландины группы Е, тромбоксаны, лейкотриены, активные формы кислорода) [11]. Простагландины и лейкотриены являются конечными продуктами метаболизма фосфолипидов клеточной мембраны. Гиперфункция простагландинов обусловлена активацией фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ-1 обладает функциональной активностью структурного фермента, экспрессируется в большинстве клеток, регулирует продукцию простагландинов, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток. ЦОГ-2 в норме отсутствует в большинстве тканей, однако ее экспрессия существенно увеличивается на фоне воспаления.

Основные принципы лечения воспалительных заболеваний глотки

Для борьбы с воспалением и болью, к которому оно неизбежно приводит, принято назначать ряд препаратов, объединенных под названием «нестероидные противовоспалительные препараты» (НПВП). На мировом рынке существует около 50 препаратов из указанной категории, к основным группам относятся:

1. Производные салициловой кислоты, они же салицилаты: ацетилсалициловая кислота, метилсалицилат.
2. Производные уксусной кислоты: индометацин, диклофенак-натрий, кеторолак.
3. Производные пропионовой кислоты: ибупрофен, кетопрофен, напроксен, флурбипрофен.
4. Оксикамы: пироксикам, мелоксикам.

Все указанные препараты обладают 3 основными свойствами: противовоспалительным, анальгетическим, жаропонижающим. Механизм действия препаратов, относящихся к группе НПВП, заключается в угнетении фермента ЦОГ (ЦОГ-1, ЦОГ-2), что, в свою очередь, приводит к нарушению образования провоспалительных простагландинов E_2 и I_2 , повышающих чувствительность болевых рецепторов к брадикинину [12].

Основной целью местной терапии у больных с острым и обострением хронического фарингита являются как можно более быстрое уменьшение боли и других воспалительных явлений, а также профилактика вторичного инфицирования слизистой оболочки глотки [13]. Именно по этой причине препаратами выбора становятся НПВП, одни из которых – Ангидак® и Ангидак® септ (бензидамин), относящиеся к группе индазолов. Бензидамин, в отличие от других НПВП, в том числе и флурбипрофена, селективно снижает уровень провоспалительных простагландинов, инги-

бируя фактор некроза опухоли α и интерлейкин-1, при этом практически не оказывая действия на ЦОГ. Одним из преимуществ препарата является возможность снижения уровня простагландинов до нормального в отсутствие дозирования уровня гастроинтестинальной токсичности [14]. Во время применения препаратов бензидамина клинически отмечено уменьшение гиперемии и отека слизистой оболочки глотки уже в 1-е сутки приема [15]. Стоит обратить внимание на то, что препараты Ангидак® и Ангидак® септ (бензидамин) оказывают не только противовоспалительное, но и выраженное анестезирующее действие, так как в своем составе содержат фрагмент молекулы анестетика. В одном из исследований, проведенных в Канаде N.Kazdan, было показано, что при использовании раствора бензидамина для ротовой полости (15 мл каждые 1,5–3 ч в течение 7 дней) у пациентов с острым фарингитом и тонзиллитом отмечались уменьшение гиперемии и отека слизистой оболочки глотки, а также уменьшение гипертрофии лимфатических узлов уже с 1-го дня лечения. Исследователи также добились большего уменьшения дискомфорта и боли в горле со 2-го дня терапии, чем при применении плацебо [16].

Бензидамин является высокобезопасным препаратом, а также редко вызывает побочные эффекты и осложнения. Проведенное в Германии в 1989 г. исследование с участием 7618 пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями орофарингеальной зоны, не выявило серьезных осложнений, связанных с приемом указанного препарата [17]. Стоит отметить, что препарат может назначаться широкому кругу больных при разных воспалительных патологиях слизистой оболочки. Так, известно, что от 24 до 90% пациентов после интубации трахеи испытывают боль в горле после операции. Бензидамин (раствор для полости рта и спрей) является эффективным для снижения как частоты, так и тяжести послеоперационной боли, при этом препарат может быть применен как до, так и после предстоящего эндотрахеального наркоза. Два плацебо-контролируемых клинических исследования, в которых приняли участие 283 взрослых пациента с острой болью в горле, показали, что пациенты, получавшие бензидамин 0,15% раствор для полости рта (15 мл каждые 2–4 ч 7 дней) быстро отметили уменьшение боли в горле при глотании, в отличие от пациентов, получавших плацебо [18]. Указанные результаты также были подтверждены A.Agarwal и соавт. в 2006 г. сравнительным клиническим исследованием, в котором было показано, что полоскание глотки раствором бензидамина (0,15% раствор для полости рта – 15 мл в 30 мл дистиллированной воды) приводит к значительному уменьшению послеоперационной боли в горле в течение 24 ч, в отличие от полоскания раствором ацетилсалициловой кислоты (350 мг в таблетке, растворенной в 30 мл дистиллированной воды), которое уменьшает болевые ощущения лишь в течение 2 ч после приема [19].

Ангидак® и Ангидак® септ – безрецептурные препараты, основным действующим веществом которых является нестероидный противовоспалительный компонент бензидамин (0,255 мг), выпускаемый в виде спрея и раствора для полоскания (0,15%). Они оказывают противовоспалительное и антисептическое действие против широкого спектра микроорганизмов, а также обладают местным обезболивающим эффектом. Препараты обладают также противогрибковым действием в отношении *Candida albicans*, вызывают структурные модификации клеточной стенки грибов и их метаболических цепей, таким образом, препятствуют их репродукции. Это явилось основанием для применения бензидамина при воспалительных процессах в ротовой полости, включая грибковую этиологию. При

местном применении препарат хорошо абсорбируется через слизистые оболочки и проникает в воспаленные ткани, обнаруживается в плазме крови в количестве, недостаточном для получения системных эффектов. Экскреция препарата происходит в основном почками, в виде неактивных метаболитов или продуктов конъюгации.

Показаниями к применению препаратов Ангидак® и Ангидак® септ являются разные воспалительные заболевания ЛОР-органов и полости рта:

- гингивит, глоссит, пародонтоз, стоматит (в том числе после лучевой и химиотерапии);
- фарингит, ларингит, тонзиллит;
- кандидоз слизистой оболочки полости рта (в составе комбинированной терапии);
- калькулезное воспаление слюнных желез;
- после оперативных вмешательств и травм (тонзиллэктомия, переломы челюсти); после лечения и удаления зубов.

На основании изложенного можно рекомендовать препараты Ангидак® и Ангидак® септ для лечения больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки.

Литература/References

1. Шевчик Е.А., Никифорова Г.Н., Биданова Д.Б. Топическая терапия воспалительных заболеваний глотки. Мед. совет. 2016; 18: 121–3. / Shevchik E.A., Nikiforova G.N., Bidanova D.B. Topicheskaia terapiia vospalitel'nykh zabolovaniy glotki. Med. совет. 2016; 18: 121–3. [in Russian]
2. Никифорова Г.Н., Волкова К.Б. Новые возможности терапии воспалительных заболеваний глотки. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 103–7. / Nikiforova G.N., Volkova K.B. New opportunities therapy of inflammatory diseases of the pharynx. Consilium Medicum. 2015; 17 (11):103–107. [in Russian]
3. Ashurst JV, Edgerley-Gibb L et al. Streptococcal Pharyngitis. Kingman Regional Medical Center.
4. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М. Боль в горле: особенности проявлений, диагностики и лечения. Мед. совет. 2013; 3: 29–33. / Nikiforova G.N., Svistushkin V.M. Bol' v gorle: osobennosti proiavlenii, diagnostiki i lecheniia. Med. совет. 2013; 3: 29–33. [in Russian]
5. Пальчун В.Т. и др. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т.Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Pal'chun V.T. i dr. Otorinolaringologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. V.T.Pal'chuna. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
6. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Pal'chun V.T., Luchikhin L.A., Kriukov A.I. Vospalitel'nye zabolovaniia glotki. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
7. Wolford RW, Schaefer TJ. Pharyngitis. Un of IL College of Med, OSF Med Center.
8. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. Natl Health Stat Report 2008; 8: 1–29.
9. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012; 55 (10): 1279–82.
10. Морозова С.В. Перспективные направления медикаментозной терапии воспалительных заболеваний носа, околоносовых пазух и глотки. Южно-Российский мед. журн. 2003; 5–6: 9–12. / Morozova S.V. Perspektivnye napravleniia medikamentoznoi terapii vospalitel'nykh zabolovaniy nosa, okolonosovykh pazukh i glotki. Iuzhno-Rossiiskii med. zhurn. 2003; 5–6: 9–12. [in Russian]
11. Войнов В.А. Атлас по патофизиологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2007; с. 52–7. / Voinov V.A. Atlas po patofiziologii. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2007; s. 52–7. [in Russian]
12. Майский В.В. Элементарная фармакология. 2-е изд. М.: Фарма диалог, 2009; с. 363–5. / Maiskii V.V. Elementarnaia farmakologiya. 2-e izd. M.: Farma dialog, 2009; s. 363–5. [in Russian]
13. Клинические рекомендации: острый тонзиллофарингит, КР306. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Национальная медицинская ассоциация отоларингологов, 2016. / Klinicheskie rekomendatsii: ostriy tonzillofaringit, KR306. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, Natsional'naia meditsinskaia assotsiatsiia otolaringologov, 2016. [in Russian]
14. Quane PA, Graham GG, Ziegler JB. Pharmacology of benzydamine. Inflammopharmacology 1998; 6 (2): 95–107.
15. Wethington JF. Double-blind study of benzydamine hydrochloride, a new treatment for sore throat. Clin Ther 1985; 7 (5): 641–6.
16. Kazdan N. Benzydamine HCL oral rinse and gargle in the treatment of acute pharyngitis. Inter Canada Pharmaceuticals, Ltd., Montreal, Canada. Unpublished, 1977.
17. Engles I. Verträglichkeitsstudie mit Tantum Verde gurgellösung. Med Welt 1980; 49: 3–7.
18. Dogan N, Semvili ZU, KurBad H et al. The Effects of Topically Applied Benzydamine Hydrochloride on Postoperative Sore Throat Due to Intubation. Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dergisi Dergisi 2004; 32 (1): 22–6.
19. Agarwal A, Nath SS, Goswami D et al. An evaluation of the efficacy of aspirin and benzydamine hydrochloride gargle for attenuating postoperative sore throat: a prospective, randomized, single-blind study. Anesth Analg 2006; 103 (4): 1001–3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соболев Василий Петрович – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: Sobolev1972@mail.ru

Карпова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Артамонова Полина Сергеевна – клинический ординатор, каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы)

С.И.Овчаренко✉, Я.К.Галецкайте

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉svetfkk@mail.ru

Цель обзора – проанализировать современные данные литературы по подходам и принципам реализации легочной реабилитации (ЛР) в программе лечения больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). На настоящий момент ЛР представляет собой научно обоснованный метод лечения ХОБЛ, достоверно улучшающий течение заболевания. Показано, что в программы ЛР целесообразно включать всех пациентов с ХОБЛ. На основании большого количества исследований подчеркивается, что наибольший эффект достигается при использовании программ, которые включают в себя все четыре основных типа воздействия – физические тренировки, коррекцию нутритивного статуса, обучение пациентов и психосоциальные мероприятия. Рассмотрены различные принципы организации программ ЛР, и представлена необходимость индивидуального подхода к программам ЛР с учетом типов реагирования на заболевание.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная реабилитация, программы реабилитации, индивидуальный подход.

Для цитирования: Овчаренко С.И., Галецкайте Я.К. Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы). Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 33–39. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000017

Review

Principles of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (literature review)

S.I.Ovcharenko✉, Ya.K.Galets kayte

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉svetfkk@mail.ru

Abstract

The purpose of this review is to analyze current literature data on the approaches and realization principles for pulmonary rehabilitation (PR) in the treatment program for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Currently, PR represents an evidence-based COPD treatment method that significantly improves the course of the disease. Enrollment of all the COPD patients in the PR programs has been shown to be reasonable. Based on a large number of studies it is emphasized that the greatest effect of PR is achieved using programs that include all four main types of intervention: exercise training, nutritional status correction, education and psychosocial rehabilitation. Different principles of organization of PR programs are reviewed and necessity of individual approach to the PR programs based on illness behavior types is shown in this article.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary rehabilitation, programs of rehabilitation, individual attention to somebody.

For citation: Ovcharenko S.I., Galets kayte Y.K. Principles of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (literature review). Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 33–39. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000017

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогредиентным течением, которое на определенных этапах неминуемо ведет к ограничению физической и социальной активности пациента. Снижение физической активности рассматривается специалистами как краеугольный камень дальнейшего ухудшения качества жизни, а также прогноза и исходов болезни. По данным С.Tudor-Locke и соавт. (2009 г.), больные ХОБЛ отличаются минимальной повседневной активностью по сравнению с такими хроническими состояниями, как сердечно-сосудистые, метаболические, опорно-двигательные и даже нейромышечные расстройства [1]. Дополнительными отягчающими факторами служат невозможность полной регрессии симптомов даже на фоне полноценного фармакологического лечения, большая частота сочетанной патологии, вносящие существенный вклад в тяжесть заболевания и восприятие пациентом собственного состояния. Значительное влияние оказывает и системный характер воспаления при ХОБЛ, способствующий развитию таких проявлений, как кахексия, потеря мышечной массы, остеопороз, воздействия на которые с помощью медикаментозной терапии весьма ограничены.

Целью лечения больных, страдающих ХОБЛ, являются: улучшение функционального статуса, минимизация симптомов, вызывающих дистресс у пациента, увеличение продолжительности жизни, улучшение качества жизни. Все перечисленное и обуславливает важную роль немедикаментозных методов лечения пациентов с ХОБЛ, среди которых ведущее место отводится легочной реабилитации (ЛР).

ЛР – это комплексная программа мероприятий, основанная на пациентоориентированной терапии и включающая в себя помимо физических тренировок образовательные и психосоциальные методики, созданные для улучшения физического и эмоционального состояния больных и обеспечения длительной приверженности пациента поведению, направленному на сохранение здоровья [2, 3].

Обоснованность внедрения ЛР в план ведения больных ХОБЛ в последние годы перестала вызывать какие-либо сомнения в связи с накопленной за последние 10–15 лет огромной доказательной базой эффективности данного воздействия. В 2009 г. в Кокрановском метаанализе 13 исследований выявлена существенная разница в 8,43 Ватта между максимальной выполняемой работой пациентами, проходившими и не проходившими курс ЛР [4]. В ряде

рандомизированных клинических исследований при проведении шаттл-теста с возрастающей физической нагрузкой также обнаружено значимое увеличение проходимого расстояния на 47,5–75,9 м [5, 6]. Кокрановский обзор, посвященный переносимости физической нагрузки при ХОБЛ, выявил увеличение дистанции, проходимой при тесте с 6-минутной ходьбой, на 48 м [7].

Реабилитационные мероприятия улучшают качество жизни и общее состояние здоровья пациентов, что было показано в анализе изменений результатов шкал одышки, усталости, эмоционального функционирования, опросника ощущения контроля над заболеванием при хронических легочных заболеваниях, отдельных шкал и суммы баллов респираторного опросника Госпиталя Святого Георгия [4] и оценочного теста ХОБЛ (The COPD Assessment Test) [8–10]. К настоящему времени также проведено большое количество разных исследований, изучающих такие сложные для объективизации параметры, как физическая [11–13] и повседневная активность [14–20], мышечная сила, определяемая на четырехглавой мышце бедра [21–28]. Такой большой перечень приведенных в этом обзоре исследований обусловлен как различными методами, применяемыми авторами для определения изучаемых показателей, так и малым количеством наблюдений в их исследованиях. В небольших по объему клинических работах ЛР оказывала положительное влияние на изучаемые параметры, однако полноценных метаанализов на эту тему в доступной литературе нам не встретилось. Рядом авторов при проведении ЛР показано увеличение веры в себя (самоэффективности), уровень которой способен непосредственно влиять на приверженность и выполнение программы реабилитации [15, 29–31]. Имеются данные о том, что выраженность и частота встречаемости тревоги и депрессии достоверно уменьшаются у пациентов на фоне участия в реабилитационных мероприятиях [32–35]. Следует отметить, что ни в одном из проведенных исследований не показано улучшения показателей функции внешнего дыхания на фоне ЛР.

Все установленные благоприятные эффекты реабилитационных мероприятий закреплены в специальных официальных рекомендательных документах ведущих мировых обществ по изучению заболеваний органов дыхания [2, 36], национальными рекомендациями [3, 37] и главной стратегией менеджмента ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) начиная с 2014 г. [38]. Особое внимание обращено на возможность увеличения выживаемости, уменьшения количества и длительности госпитализаций, времени восстановления после выписки, снижения интенсивности восприятия одышки, уменьшения тревоги и депрессии, потенцирование эффекта длительно действующих бронхолитиков.

В программы ЛР целесообразно включение всех пациентов с ХОБЛ, испытывающих воздействие симптомов и/или ограничения функциональных возможностей, несмотря на проводимую терапию, вне зависимости от их возраста, тяжести и фазы течения заболевания (обострение/стабильное течение).

Показания для направления на ЛР [2]:

- одышка/утомляемость и хронические симптомы со стороны дыхательной системы;
- снижение качества жизни, ассоциированного со здоровьем;
- нарушение функционального статуса;
- снижение работоспособности;
- сложности в выполнении деятельности, связанной с повседневной жизнью;
- сложности с выполнением назначений врача;
- психосоциальные проблемы, сопровождающие лежащее в основе заболевание дыхательной системы;
- нутритивное истощение;
- увеличенное потребление медицинских ресурсов.

Распространенными ошибками при отборе пациентов для ЛР служат невключение больных с относительно высокими показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и ограничение круга реабилитируемых больных до тяжелых и крайне тяжелых больных, а также отказ врача у исходно немотивированных или низкомотивированных больных от попыток формирования мотивации, включающих краткое изложение сути программы, поиск решения транспортных и семейных проблем, препятствующих участию, подкрепление уверенности в собственных силах.

В соответствии с принятыми рекомендациями полноценная программа ЛР должна продолжаться в течение 8–12 нед (не менее 12 занятий, так как с увеличением количества занятий улучшаются эффект и продолжительность его сохранения [39]). Необходимая продолжительность должна определяться исходя из максимально возможной для каждого пациента в конкретных условиях [36, 40, 41], вплоть до 12 нед, когда рост функциональных показателей выходит на плато. Кратность проведения – минимум 2 раза в неделю, длительность – 30 мин и больше. Основные 4 раздела, включаемые в программу [2, 3]: физические тренировки, коррекция нутритивного статуса, обучение пациентов, психосоциальные мероприятия.

В каждом из этих разделов выделяется ряд компонентов, в которые входят: оптимальная лекарственная терапия, кислородная поддержка, отказ от курения, образовательные программы, физические тренировки, тренировки дыхательной мускулатуры, техники для улучшения дренажа мокроты, психосоциальное консультирование, выработка навыков управления заболеванием при обострении, нутритивная поддержка, дополнительное назначение анаболических гормонов, силовые тренировки, техники сохранения энергии, изменение поведения, ходьба вне дома в сопровождении, вопросы ухода из жизни [2].

Программа ЛР может проводиться как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара, под наблюдением медицинского персонала или с самостоятельным выполнением упражнений после обучения со специалистами. За последние годы проведено достаточное количество исследований, подтверждающих эффективность [42, 43] и равноценность общепринятых стационарных программ и домашних тренировок [44–48] при условии всеобъемлющей подготовки больного и контроля за выполнением упражнений.

В ряде исследований показано, что занятия с больными ХОБЛ следует проводить в небольших группах [49–51]. Для этой категории пациентов не подходит хорошо зарекомендовавшая себя методика «астма-школы» в связи со склонностью больных ХОБЛ к раздражительности, быстрому возникновению конфликтов между слушателями по различным причинам (кашель, вопросы, шутки, дискомфорт в помещении) [52–54]. Вместе с тем индивидуальное обучение, показавшее высокую эффективность [55–58], не всегда является экономически целесообразным [38, 59, 60] и теряет ряд преимуществ работы в группах. Так, в исследовании O.Thorge и соавт. (2012 г.) показано, что пациенты, участвовавшие при проведении ЛР в группах, сообщали об удовлетворенности от групповых тренировок ввиду возможности взаимодействия с другими больными, получения и обеспечения эмоциональной поддержки, укрепления мотивационной настроенности друг друга [61]. В исследовании L.Hogg и соавт. (2012 г.) также отмечено преимущество групповых занятий по влиянию на длительную приверженность активному образу жизни [62]. Эти эффекты подчеркиваются и в рекомендациях S.Jenkins и соавт. (2010 г.) по участию больных в группах поддержки и по окончании курса ЛР [63]. Таким образом, выявляются неоднородность отношения исследователей даже к организации реабилитационных мероприятий и необходимость выявления больных, которые в большей мере нуждаются в более дорогих индивидуальных сессиях.

Учитывая выраженное снижение физической активности, играющее одну из центральных ролей в патогенезе ухудшения функционального статуса у больных ХОБЛ, основным компонентом ЛР служат физические тренировки. Упражнения способны не только непосредственно влиять на переносимость физических нагрузок, силу, мышечную массу, но и на такие объективные показатели, как выраженность гиперинфляции, активность воспаления, а также тревожно-депрессивные расстройства и сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистая патология, метаболические расстройства, остеопороз и др.). Особенно важен комплексный подход к их проведению, сочетающий в себе упражнения на силу и выносливость: ходьбу, тренировки мышц верхних и нижних конечностей с помощью эспандеров, гантелей, степ-тренажеров, упражнения на велоэргометре. В ходе проведения этих тренировок в работу вовлекаются и разные группы суставов, развивается мелкая моторика кисти. Физические тренировки могут проводиться по нескольким основным принципам: продолжительные тренировки, интервальные тренировки, тренировки с сопротивлением. Дополнительно во время проведения физической реабилитации может применяться кислородная поддержка в виде низкопоточной оксигенотерапии [64–68] и неинвазивной вентиляции легких [69–78] у пациентов, уже использовавших их ранее или на время выполнения нагрузок, ингаляции гелий-кислородной смесью [69, 79–81].

Программа физических тренировок должна быть индивидуальна для каждого пациента и учитывать фазу и особенность течения заболевания (возможно раннее начало реабилитации после обострения ХОБЛ и даже в условиях отделения интенсивной терапии), его тяжесть, функциональные показатели, сопутствующие заболевания. В начале программы тренировок и по ее окончании проводятся оценка переносимости физических нагрузок с помощью одного из имеющихся тестов (тест с 6-минутной ходьбой, шаттл-тесты), а также эргоспирометрия. На основании выявленных показателей определяются тип тренировки (непрерывная, интервальные) и нагрузка, используемая во время тренировки. Так, рекомендуемая нагрузка при продолжительных упражнениях должна быть высокой интенсивности – 60% от максимальной, что соответствует 4–6 баллам шкалы оценки одышки Borg, продолжительностью от 20 до 30 мин, 3–5 раз в неделю. Такие упражнения проводятся, как правило, на велоэргометре либо тредмиле, которые, в свою очередь, также обладают рядом отличительных преимуществ и недостатков. Тредмил является более распространенным, приближенным к повседневной жизни методом, который вызывает в меньшей степени усталость у пациентов в связи с меньшим накоплением лактата. Велоэргометр вызывает в меньшей степени десатурацию, направленно действует на четырехглавые мышцы бедра и более прост для мониторинга частоты сердечных сокращений, сатурации. Для пациентов с далеко зашедшей ХОБЛ, ослабленных, с плохой переносимостью физических нагрузок можно предложить интервальные тренировки, которые подразумевают смену блоков нагрузки и отдыха. В рандомизированных клинических исследованиях [82–87] и систематических обзорах была показана одинаковая эффективность интервальных и обычных тренировок по влиянию на переносимость нагрузок, качество жизни, связанное со здоровьем, мышечную адаптацию. Предположительно при проведении упражнений в режимах с более короткими (<1 мин) нагрузочными интервалами достоверно уменьшается выраженность симптомов ХОБЛ [88]. Общая продолжительность периода тренировки может увеличиваться до 60 и даже 90 мин, мощность нагрузки достигает 100–150% от максимальной, приемлемый уровень одышки – 4 балла.

Силовые тренировки включают ряд особенностей: проводятся при помощи подъема утяжелителей с длительным периодом отдыха, носят ритмический характер. Для них характерна контролируемая средняя либо низкая скорость, максимально полная амплитуда движений, исключение задержки дыхания на выдохе во время мышечного сокращения либо фазы напряжения, подъемом и вдохом во время фазы расслабления, смена работы верхних и нижних конечностей.

Все упражнения необходимо проводить под контролем таких показателей, как сатурация крови кислородом, частота дыхания, пульс, артериальное давление, желательна ЭКГ-мониторинг.

У крайне ослабленных пациентов, включая находящихся в отделении интенсивной терапии, возможны поддержание адекватного состояния мышц и снижение катаболических процессов при помощи нейромышечной электрической стимуляции и вибрационных установок [89–96].

Выполнение всех упражнений должно сочетаться с дыхательной гимнастикой, направленной на выработку правильного паттерна дыхания, что приносит дополнительную пользу. Помимо этого, дыхательная гимнастика должна включать тренировки респираторной мускулатуры – использование специальных тренажеров (Thresholdes PEP, IMT), дифференцированно вовлекающих в работу инспираторную и экспираторную дыхательную мускулатуру.

Питательный статус служит важным фактором, определяющим исходы ХОБЛ. Больные ХОБЛ нуждаются в постоянном контроле массы тела, «композиции тела» (безжировой массы, абдоминального отложения жировой ткани). Для определения направления коррекционных мероприятий следует установить, к какому основному метаболическому фенотипу относится больной: кахексия, ожирение, саркопения или скрытое ожирение [97]. Воздействие на питательный статус пациентов с недостаточной массой тела (кахексией, прекахексией) необходимо сочетать с выполнением у них физических упражнений, так как максимальный эффект коррекции массы тела достигается при сочетании с физическими тренировками [98]. Диетические рекомендации для таких пациентов включают в себя высокоэнергетическую пищу, богатую белками (20% калоража) и ненасыщенными жирами (40% калоража). При невозможности компенсации массы тела, употребляя обычные пищевые продукты, к рациону добавляются различные питательные смеси (порошки, пудинги, коктейли). Активно изучается вопрос о включении в терапию таких средств, как креатин, незаменимые аминокислоты, L-карнитин, анаболические гормоны и андрогены [99–106]. Однако устоявшихся рекомендаций по этому вопросу в настоящий момент не существует. Обязательна нутритивная коррекция не только в случае кахексии и недостаточного питания, но и ожирения (индекс массы тела 30 кг/м² и более). В целом накоплена основательная доказательная база того, что хорошо сбалансированное питание с достаточным потреблением свежих овощей и фруктов оказывает благоприятный эффект с точки зрения потенциальных преимуществ со стороны как органов дыхания, так и сопутствующих метаболических нарушений, и сердечно-сосудистых заболеваний [97].

Образовательные программы ЛР направлены на улучшение самообслуживания и самоэффективности пациентов, а также повышение приверженности не только проводимой терапии, но и самим реабилитационным мероприятиям. Рекомендуется раздача печатных образовательных материалов пациентам в целях лучшего усвоения и закрепления пройденного. В Интернете существует большое количество сайтов, посвященных поддержке и образованию пациентов с ХОБЛ, однако столь всеобъемлющих русскоязычных ресурсов пока не существует. Проводимые в ходе ЛР образовательные программы должны охватывать

| Принципы дифференцированных программ ЛР у больных с разными типами реагирования на заболевания | |
|---|---|
| ЛР при тревожных расстройствах и депрессии | ЛР при гипонозогнозии |
| Групповые занятия, играющие роль групп поддержки | Только индивидуальные занятия |
| Возможно проведение в амбулаторных условиях | Проведение программ исключительно в условиях стационара |
| Обучение разграничению между симптомами ХОБЛ и знаками психологического неблагополучия | Дополнительные занятия по формированию мотивации, предвещающие основной курс ЛР |
| Обучение техникам совладания с симптомами ХОБЛ | Создание образа болезни и собственного тела |
| Работа с родственниками, направленная на обучение психоэмоциональной поддержки и обеспечение этой поддержки самими родственниками | Привлечение родственников для дополнительной мотивации и контроля выполнения пациентом врачебных рекомендаций |
| | Задания для самостоятельного обдумывания |

следующие темы [37]: анатомия, физиология, патология в норме и при ХОБЛ, лекарственная терапия, отказ от курения, одышка и управление собственными симптомами, обучение дренажным методикам, рациональное выполнение нагрузок, группы поддержки пациентов, советы по питанию, советы по поездкам, преимущества и эффекты реабилитации, указания по дальнейшей жизни в болезни, управление тревогой и релаксационные методики, уверенность в себе, самоэффективность и самостоятельное управление собственным лечением, определение и изменение представлений о физической активности и поведения, направленного на здоровье, семейные отношения, менеджмент обострений (включая преодоление рецидивов и затянувшихся обострений), преимущества физической активности, физические возможности после курса ЛР.

Кроме мероприятий ЛР на достижение положительных результатов у больных ХОБЛ могут влиять не только применяемые методики, но и особенности пациентов, такие как наличие сопутствующих тревоги и депрессии. Так, показано, что тревога либо депрессия на фоне реабилитации являются предикторами меньшей выраженности изменений таких показателей, как интенсивность одышки [107, 108], функциональные возможности по результатам теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с депрессией, качество жизни [108], а также вероятность выхода из программы ЛР [109].

Исходя из основных рекомендательных документов по менеджменту ХОБЛ, одним из наиболее доступных и эффективных средств коррекции тревожно-депрессивных расстройств служат сами реабилитационные мероприятия. Проведение абсолютно всех составляющих мероприятий ЛР невозможно без включения психосоциальных подходов и изменения поведения. Такой подход к больному служит центром интегрированной терапии заболевания. Необходимо помнить о том, что адаптация пациента к его физическому состоянию зависит от осознания им заболевания, эмоционального и поведенческого ответа, а также влияния окружающих его людей. Весь этот спектр сложно взаимодействующих между собой процессов и особенностей течения болезни объединяет понятие «тип реагирования на заболевание» [110]. В образовательные программы включены элементы и психологических тренингов, которые при необходимости (наличие тревожно-депрессивных расстройств) могут быть расширены до применения полных методов релаксации (аутогенные тренировки, дыхательные упражнения, медитация), когнитивно-бихевиоральной терапии, интерперсональной психотерапии и реке психофармакотерапии (антидепрессанты, седативные, антипсихотические препараты, назначаемые с большой осторожностью).

Помимо хорошо изученных дезадаптивных тревожно-депрессивных проявлений, которые принято рассматривать и как сопутствующие легочной патологии состояния, среди пациентов с ХОБЛ широко распространены и полярный тип реагирования, характеризующийся игнорированием наличия недуга, – так называемая гипонозогнозия

(аберрантная ипохондрия). Наряду с большим количеством детально разработанных схем ведения пациентов с тревожными расстройствами и депрессией, рекомендаций по взаимодействию с больными при гипонозогнозии насчитываются единицы, несмотря на то что поведение таких пациентов в болезни нуждается в значительной коррекции. В таблице представлен дифференцированный подход к организации реабилитационных мероприятий для этих групп больных [111].

Новое направление исследований – развитие пред-, пост- и периреабилитационных мероприятий, призванных поддерживать достигнутые во время ЛР эффекты и физическую активность пациента [2, 37]. Установлено, что достигнутые эффекты ЛР (в большей мере связанные с улучшением качества жизни, нежели толерантностью к физическим нагрузкам) сохраняются в течение 6–12 мес [111–113]. Одной из причин непродолжительного сохранения эффекта называется снижение приверженности [114]. Очевидна необходимость и активно разрабатываются стратегии повторных программ реабилитации. Так, выявлено, что повторное прохождение ЛР в целях предотвращения снижения достигнутых в первый курс эффектов по результативности сравнимо с первым курсом [115, 116]. Однако критериев и временных промежутков, в которые следует проводить программы, не определено. В то же время повторный курс ЛР, выполненный сразу после падения функции, например в результате обострения ХОБЛ, не имеет преимуществ по сравнению с курсом, отложенным и проведенным в течение 12 мес после обострения [117]. Особенности пациентов, нуждающихся в повторных курсах ЛР, мало изучены. Однако в одном из исследований [118] было показано, что пациенты с уже упоминавшимся типом реагирования на ХОБЛ – гипонозогнозией – склонны к быстрому нивелированию улучшений, достигнутых в ходе реабилитационных мероприятий, что обуславливает целесообразность раннего повторения программ ЛР и применения других методов поддержания приверженности поведению, направленному на сохранение здоровья (телефонные контакты, привлечение родственников) у данной категории больных.

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что в настоящее время ЛР должна быть краеугольным камнем в общей стратегии ведения больных ХОБЛ.

Литература/References

1. Tudor-Locke C, Washington TL, Hart TL. Expected values for steps/day in special populations. *Prev Med* 2009; 49 (1): 3–11.
2. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13–e64.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: Российское респираторное общество, 2014. <http://www.pulmonology.ru/download/COPD2014may.doc> / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. M.: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, 2014. <http://www.pulmonology.ru/download/COPD2014may.doc> [in Russian]

4. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson Toby J et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD0037993. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.pub
5. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 362–8.
6. Singh SJ, Jones PW, Evans R et al. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax* 2008; 63: 775–7.
7. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS et al. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1278–82.
8. Dodd JW, Hogg L, Nolan J et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011; 66: 425–9.
9. Dodd JW, Marns PL, Clark AL et al. The COPD Assessment Test (CAT): short- and medium-term response to pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012; 9: 390–4.
10. Ringbaek T, Martinez G, Lange P. A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012; 9: 12–5.
11. De Blok BMJ, de Greef MHG, ten Hacken NHT et al. The effects of a lifestyle physical activity counseling program with feedback of a pedometer during pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a pilot study. *Patient Educ Couns* 2006; 61: 48–55.
12. Pitta F, Troosters T, Probst VS et al. Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? *Chest* 2008; 134: 273–80.
13. Sewell L, Singh SJ, Williams JEA et al. Can individualized rehabilitation improve functional independence in elderly patients with COPD? *Chest* 2005; 128: 1194–200.
14. Garrod R, Paul EA, Wedzicha JA. An evaluation of the reliability and sensitivity of the London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL). *Respir Med* 2002; 96: 725–30.
15. Garrod R, Marshall J, Jones F. Self efficacy measurement and goal attainment after pulmonary rehabilitation. *Int J COPD* 2008; 3: 791–6.
16. Kovelis D, Zabatiero J, Oldenberg N et al. Responsiveness of three instruments to assess self-reported functional status in patients with COPD. *COPD* 2011; 8: 334–9.
17. Lareau SC, Carrieri-Kohlman V, Janson-Bjerkie S et al. Development and testing of the Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire (PFSQ). *Heart Lung* 1994; 23: 242–50.
18. Law M, Baptiste S, McColl M et al. The Canadian occupational performance measure: an outcome measure for occupational therapy. *Can J Occup Ther* 1990; 57: 82–7.
19. Sewell L, Singh SJ, Williams JEA et al. Can individualized rehabilitation improve functional independence in elderly patients with COPD? *Chest* 2005; 128: 1194–200.
20. Yohannes AM, Roomi J, Winn S et al. The Manchester Respiratory Activities of Daily Living questionnaire: development, reliability, validity, and responsiveness to pulmonary rehabilitation. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1496–500.
21. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 2000; 109: 207–12.
22. Simpson K, Killian K, McCartney N et al. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992; 47: 70–5.
23. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz JD. A predominantly home-based progressive resistance exercise program increases knee extensor strength in the short-term in people with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother* 2007; 53: 229–37.
24. Kongsgaard M, Backer V, Jorgensen K et al. Heavy resistance training increases muscle size, strength and physical function in elderly male COPD-patients – a pilot study. *Respir Med* 2004; 98: 1000–7.
25. Hoff J, Tjonna AE, Steinshamn S et al. Maximal strength training of the legs in COPD: a therapy for mechanical inefficiency. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 220–6.
26. Clark CJ, Cochrane L, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J* 1996; 9: 2590–6.
27. Clark CJ, Cochrane LM, Mackay E et al. Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J* 2000; 15: 92–7.
28. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 870–8.
29. Arnold R, Ranchor AV, Koeter GH et al. Changes in personal control as a predictor of quality of life after pulmonary rehabilitation. *Patient Educ Couns* 2006; 61: 99–108.
30. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM et al. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 823–32.
31. Vincent E, Sewell L, Wagg K et al. Measuring a change in self-efficacy following pulmonary rehabilitation: an evaluation of the PRAISE tool. *Chest* 2011; 140: 1534–9.
32. Harrison SL, Greening NJ, Williams JE et al. Have we underestimated the efficacy of pulmonary rehabilitation in improving mood? *Respir Med* 2012; 106: 838–44.
33. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 362–8.
34. Coventry PA, Hind D. Comprehensive pulmonary rehabilitation for anxiety and depression in adults with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2007; 551–65.
35. Bratås O, Espenes G, Rannestad T et al. Pulmonary rehabilitation reduces depression and enhances health-related quality of life in COPD patients – especially in patients with mild or moderate disease. *Chron Respir Dis* 2010; 7: 229–37.
36. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131 (5): 4S-42S.
37. Bolton CE et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; 68: ii1–ii30.
38. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
39. Beauchamp MK, Janaudis-Ferreira T, Goldstein RS, Brooks D. Optimal duration of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic obstructive pulmonary disease – a systematic review. *Chron Respir Dis* 2011; 8: 129–40.
40. Pitta F, Troosters T, Probst VS et al. Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? *Chest* 2008; 134: 273–80.
41. Rossi G, Florini F, Romagnoli M et al. Length and clinical effectiveness of pulmonary rehabilitation in outpatients with chronic airway obstruction. *Chest* 2005; 127: 105–9.
42. Albores J, Marolda C, Haggerty M et al. The use of a home exercise program based on a computer system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2013; 33: 47–52.
43. Fernández AM, Pascual J, Ferrando C et al. Home-based pulmonary rehabilitation in very severe COPD: is it safe and useful? *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009; 29: 325–31.
44. Guell MR, De Lucas P, Galdiz JB et al. Home vs hospital-based pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter trial. *Arch Broncopneumol* 2008; 44: 512–18.
45. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 869–78.
46. Mendes De Oliveira JC, Studart Leitao Filho FS, Malosa Sampaio LM et al. Outpatient vs. home-based pulmonary rehabilitation in COPD: a randomized controlled trial. *Multidiscip Respir Med* 2010; 5: 401–9.
47. Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P et al. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 517–25.
48. White RJ, Rudkin ST, Harrison ST et al. Pulmonary rehabilitation compared with brief advice given for severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardpulm Rehabil* 2002; 22: 338–44.
49. Falvo DR. Effective patients education. A guide to increased compliance. Third edition. UK: Jones and Bartlett Publishers, 2004.
50. Toshima MT, Kaplan RM, Riae AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990; 9 (3): 237–52.
51. Van Manen JG, Bindels PJE, Dekker FW et al. The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. *J Clin Epid* 2003; 56: 1177–84.
52. Белевский А.С. Организация и проведение обучения больных хронической обструктивной болезнью легких: Методические рекомендации. М.: Атмосфера, 2003. / Belevskii A.S. Organizatsiia i provedenie obucheniia bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh: Metodicheskie rekomendatsii. M.: Atmosfera, 2003. [in Russian]
53. Клинические рекомендации. Пульмонология. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. / Klinicheskie rekomendatsii. Pul'monologija. Pod red. A.G.Chuchalina. M.: GEOTAR-Media, 2005. [in Russian]
54. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. А.Г.Чучалина М.: Атмосфера, 2003. / Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaja obstruktivnaia bolezni' legkikh. Pod red. A.G.Chuchalina M.: Atmosfera, 2003. [in Russian]
55. Семенюк С.А. Влияние обучения больных ХОБЛ на течение заболевания и качество жизни. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. / Semeniuk S.A. Vliianie obucheniia bol'nykh KHOBL na techenie zabolevaniia i kachestvo zhizni. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2007. [in Russian]
56. Hoogendoorn M, van Wetering CR, Schols AM, Rutten-van Molken MP. Is INTERdisciplinary COMMunity-based COPD management (INTERCOM) cost-effective? *Eur Respir J* 2010; 35: 79–87.
57. Hopp JW, Neish CM. Patients and family education. In: Hodgkin JE, Connors GL, Bell CW, eds. Pulmonary rehabilitation. Guidelines to success. Philadelphia: JB Lippincott, 1993.

58. Lorig K, Stewart A, Ritter P, Gonzalez V. Outcome measures for health education and other health care interventions. Sage Publications, 1996; p. 10–34.
59. Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S et al. Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax* 2001; 56: 779–84.
60. Waterhouse JC, Walters SJ, Oluboyede Y, Lawson RA. A randomized trial of community versus hospital pulmonary rehabilitation, followed by telephone or conventional follow-up. *Health Technol Assess* 2010; 14: i–v, vii–xi, 1–140.
61. Thorpe O, Johnston K, Kumar S. Barriers and enablers to physical activity participation in patients with COPD: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012; 32: 359–69.
62. Hogg L, Grant A, Garrod R et al. People with COPD perceive ongoing, structured and socially supportive exercise opportunities to be important for maintaining an active lifestyle following pulmonary rehabilitation: a qualitative study. *J Physiother* 2012; 58: 189–95.
63. Jenkins S, Hill K, Cecins NM. State of the art: how to set up a pulmonary rehabilitation program. *Respirology* 2010; 15: 1157–73.
64. Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002; 20: 570–6.
65. Magadle R, McConnell AK, Beckerman M, Weiner P. Inspiratory muscle training in pulmonary rehabilitation program in COPD patients. *Respir Med* 2007; 101: 1500–5.
66. O'Brien K, Geddes EL, Reid WD et al. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 128–41.
67. Revill SM, Singh SJ, Morgan MD. Randomized controlled trial of ambulatory oxygen and an ambulatory ventilator on endurance exercise in COPD. *Respir Med* 2000; 94: 778–83.
68. Emtner M, Porszasz J, Burns M et al. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1034–42.
69. Dyer F, Callaghan J, Cheema K et al. Ambulatory oxygen improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation in selected patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2012; 9: 83–91.
70. Garrod R, Mikelson C, Paul EA et al. Randomized controlled trial of domiciliary noninvasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (41): 1335–41.
71. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G et al. Nocturnal non-invasive ventilation in addition to rehabilitation in hypercapnic patients with COPD. *Thorax* 2008; 63: 1052–7.
72. Kohnlein T, Schönheit-Kenn U, Winterkamp S et al. Noninvasive ventilation in pulmonary rehabilitation of COPD patients. *Respir Med* 2009; 103: 1329–36.
73. Van't Hul A, Kwakkel G, Gosselink R. The acute effects of noninvasive ventilator support during exercise on exercise endurance and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardpulm Rehabil* 2002; 22: 290–7.
74. Costes F, Agresti A, Court-Fortune I et al. Noninvasive ventilation during exercise training improves exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardpulm Rehabil* 2003; 23: 307–13.
75. Reuveny R, Ben-Dov I, Gaides M et al. Ventilatory support during training improves training benefit in severe chronic airway obstruction. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 151–5.
76. Van't Hul A, Gosselink R, Hollander P et al. Training with inspiratory pressure support in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 65–72.
77. Toledo A, Borghi-Silva A, Sampaio LMM et al. The impact of noninvasive ventilation during the physical training in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clinics* 2007; 62: 113–20.
78. Hawkins P, Johnson LC, Nikolettou D et al. Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 853–9.
79. Rooyackers JM, Dekhuijzen PN, van Herwaarden CL et al. Training with supplemental oxygen in patients with COPD and hypoxaemia at peak exercise. *Eur Respir J* 1997; 10: 1278–84.
80. Garrod R, Paul EA, Wedzicha JA. Supplemental oxygen during pulmonary rehabilitation in patients with COPD with exercise hypoxaemia. *Thorax* 2000; 55: 539–43.
81. Arnadóttir RH, Boman G, Larsson K et al. Interval training compared with continuous training in patients with COPD. *Respir Med* 2007; 101: 1196–204.
82. Mador MJ, Krawza M, Alhajhusian A et al. Interval training versus continuous training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009; 29: 126–32.
83. Nasis IG, Vogiatzis I, Stratakos G et al. Effects of interval-load versus constant-load training on the BODE Index in COPD patients. *Respir Med* 2009; 103: 1392–8.
84. Puhon MA, Büsching G, Schünemann HJ et al. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 816–25.
85. Varga J, Porszasz J, Boda K et al. Supervised high intensity continuous and interval training vs. self-paced training in COPD. *Respir Med* 2007; 101: 2297–304.
86. Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S et al. Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD. *Chest* 2005; 128: 3838–45.
87. Vogiatzis I, Terzis G, Stratakos G et al. Effect of pulmonary rehabilitation on peripheral muscle fiber remodeling in patients with COPD in GOLD stages II to IV. *Chest* 2011; 140: 744–52.
88. Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. *Thorax* 2010; 65: 157–64.
89. Hawkins P, Johnson LC, Nikolettou D et al. Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 853–9.
90. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C et al. Heliox for treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD003571.
91. Ho AM, Lee A, Karmakar MK et al. Heliox vs air-oxygen mixtures for the treatment of patients with acute asthma: a systematic overview. *Chest* 2003; 123: 882–90.
92. Johnson JE, Gavin DJ, Adams-Dramiga S. Effects of training with heliox and noninvasive positive pressure ventilation on exercise ability in patients with severe COPD. *Chest* 2002; 122: 464–72.
93. Vivodtzev I, Pepin JL, Vottero G et al. Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. *Chest* 2006; 129: 1540–8.
94. Zanotti E, Felicetti G, Maini M et al. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003; 124: 292–6.
95. Vivodtzev I, Debigare R, Gagnon P et al. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Chest* 2012; 141: 716–25.
96. Bourjeily-Habr G, Rochester CL, Palermo F et al. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 1045–9.
97. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J* 2014; 44: 1504–20.
98. Ferreira IM, Brooks D, White J et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000998.
99. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The national Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1435–8.
100. Creutzberg EC, Wouters EFM, Mostert R et al. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest* 2003; 124: 1733–42.
101. Pison CM, Cano NJ, Cherion C et al. Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2011; 66: 953–60.
102. Broekhuizen R, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CAPM et al. Optimizing oral nutritional drink supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Nutr* 2005; 93: 965–71.
103. Borghi-Silva A, Baldissera V, Sampaio LMM et al. L-carnitine as an ergogenic aid for patients with chronic obstructive pulmonary disease submitted to whole-body and respiratory muscle training programs. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 465–74.
104. Baldi S, Aquilani R, Pinna GD et al. Fat-free mass change after nutritional rehabilitation in weight losing COPD: role of insulin, C-reactive protein and tissue hypoxia. *Int J COPD* 2010; 5: 29–39.
105. Kubo H, Honda N, Tsuji F et al. Effects of dietary supplements on the Fischer ratio before and after pulmonary rehabilitation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15: 551–5.
106. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC et al. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 376–82.
107. Carreiro A, Santos J, Rodrigues F. Impact of comorbidities in pulmonary rehabilitation outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol* 2013; 19: 106–13.
108. Von Leupoldt A, Taube K, Lehmann K et al. The impact of anxiety and depression on outcomes of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2011; 140: 730–6.
109. Garrod R, Marshall I, Barley E et al. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2006; 27: 788–94.
110. Овчаренко С.И., Галецкайте Я.К., Волель Б.А. и др. Типы реагирования на хроническое заболевание у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ревматоидным артритом. *Клиницист*. 2013; 1: 21–9. / Ovcharenko S.I., Galetskaitė Ya.K., Volel' B.A. i dr. Tipų reagirovaniā na khronicheskoe zabolovanie u patientsov s khronicheskoi obstruktyvnoi bolezniū legkikh i revmatoidnym artritom. *Klinitsist*. 2013; 1: 21–9. [in Russian]
111. Овчаренко С.И., Галецкайте Я.К., Волель Б.А. Легочная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом типа реагирования на заболевание. *Сибирское мед. обозрение*. 2017; 5 (107): 28–35. / Ovcharenko S.I., Galetskaitė Ya.K., Volel' B.A. Legochnaya reabilitatsiya bolnykh khronicheskoi obstruktyvnoi bolezniū legkikh s uchetoм типа reagirovaniā na zabolovanie. *Sibirskoe med. obozrenie*. 2017; 5 (107): 28–35.

- skaite Ya.K., Volel' B.A. Legochnaia reabilitatsiia bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh s uchetom tipa reagirovaniia na zabolevanie. *Sibirskoe med. obozrenie*. 2017; 5 (107): 28–35. [in Russian]
112. Foglio K, Bianchi L, Brulletti G et al. Seven-year time course of lung function, symptoms, health-related quality of life, and exercise tolerance in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation programs. *Respir Med* 2007; 101: 1961–70.
113. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 362–8.
114. Spruit MA, Troosters T, Trappenburg JC et al. Exercise training during rehabilitation of patients with COPD: a current perspective. *Patient Educ Couns* 2004; 52: 243–8.
115. Carr SJ, Goldstein RS, Brooks D. Acute exacerbations of COPD in subjects completing pulmonary rehabilitation. *Chest* 2007; 132: 127–34.
116. Hill K, Bansal V, Brooks D, Goldstein RS. Repeat pulmonary rehabilitation programs confer similar increases in functional exercise capacity to initial programs. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 410–4.
117. Romagnoli M, Dell'Orso D, Lorenzi C et al. Repeated pulmonary rehabilitation in severe and disabled COPD patients. *Respiration* 2006; 73: 769–76.
118. Carr SJ, Hill K, Brooks D, Goldstein RS. Pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients who previously completed a pulmonary rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009; 29: 318–24.
119. Галецкайте Я.К. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинико-психосоматические соотношения и реабилитационные подходы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. / Galletskaite Ya.K. Khronicheskaiia obstruktivnaia bolezni' legkikh: kliniko-psikhosomaticheskie sootnosheniia i reabilitatsionnye podkhody. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2014. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Овчаренко Светлана Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: svetfkk@mail.ru

Галецкайте Янина Казисовна – врач-терапевт, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Маркеры системного воспаления как предикторы кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца

Г.Л.Игнатова[✉], В.Н.Антонов

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64
[✉]iglign@mail.ru

Актуальность коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в настоящее время остается на достаточно высоком уровне. В генезе заболеваний немаловажную роль играет бронхиальное и системное воспаление, обуславливающее основные клинические и функциональные проявления. В связи с высокой ролью в развитии обострений ХОБЛ *Streptococcus pneumoniae* первоочередное внимание уделяется вопросам вакцинопрофилактики. Целью данного исследования явилось изучение влияния вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) на клинические и функциональные проявления системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС. **Материалы и методы.** В протокол включены 36 вакцинированных пациентов с ХОБЛ и ИБС, 42 невакцинированных пациента с ХОБЛ и ИБС. Проанализированы количество обострений ХОБЛ и ИБС, основные кардиологические события, число госпитализаций в стационар и случаев развития пневмоний, функциональные показатели. Исследованы маркеры воспаления – уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, прокальцитонина. **Результаты.** Вакцинация ПКВ13 позволяет уже через год наблюдения добиться достоверного снижения основных показателей воспаления – СРБ и фибриногена (на 12 и 20% соответственно). Более выраженным показателям системного воспаления соответствуют и более выраженные клинические проявления при обострениях ХОБЛ и ИБС. В течение 1 года после вакцинации у пациентов на фоне достоверного снижения уровней СРБ и фибриногена происходит достоверное снижение количества кардиологических событий (в 4,3 раза) и связанных с ними госпитализаций (в 2,6 раза). Еще более показательные результаты можно проследить на примере снижения обострений ХОБЛ (в 9 раз), госпитализаций (7,4 раза) и количества пневмоний (6 раз).

Выводы: 1. Показатели системного воспаления СРБ и фибриноген могут выступать как предиктор нежелательных кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС. 2. Контроль динамики уровня прокальцитонина может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки вероятности наличия бактериального воспаления и эффективности проводимой терапии. 3. Вакцинация ПКВ13 позволяет снизить уровень системного воспаления уже через 1 год после ее применения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, вакцинопрофилактика, маркеры системного воспаления.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Маркеры системного воспаления как предикторы кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 40–44. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000042

Journal Article

Systemic inflammatory markers as predictors of cardiac complications in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease

G.L.Ignatova[✉], V.N.Antonov

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64
[✉]iglign@mail.ru

The characteristics of comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ischemic heart disease (IHD) still remain very important. The systemic inflammation, leading to the major clinical and functional manifestations, plays a very important role in the genesis of this disease. The main attention is paid to preventive vaccination due to the important role of *Streptococcus pneumoniae* in developing the relapse of COPD. The aim of the study is to examine the impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on the clinical and functional features of systemic inflammation in patients with COPD and IHD.

Materials and methods. The study included 36 vaccinated patients with COPD and IHD and 42 non-vaccinated patients with COPD and IHD. We have analyzed the number of relapses of COPD and IHD, major adverse cardiac events, the number of admissions to hospital and of pneumonia cases and functional parameters. We have been monitoring the inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP), fibrinogen and procalcitonin.

Results. The vaccine PCV13 allows achieving statistically significant reduction of the basic indicators of inflammation (such as CRP and fibrinogen: 12 and 20%, respectively) within a year of observation. The significant systemic inflammatory indicators show significant clinical manifestations of relapse of COPD and IHD. One year after receiving vaccination the patients will have not only statistically significant reduction of CRP and fibrinogen, but also will show statistically significant reduction of adverse cardiac events (4.3 times) and the number of admissions to hospital (2.6 times). Even more indicative results can be seen in the example of reducing relapses of COPD (9 times), the number of admissions to hospital (7.4 times) and pneumonia cases (6 times).

Conclusions: 1. Such indicators of systemic inflammation as CRP and fibrinogen can play a role of predictors of adverse cardiac events in patients with comorbid course of COPD and IHD. 2. The dynamic monitoring of procalcitonin can be used as an additional highly informative method of assessing the probability of bacterial infection and the effectiveness of applied therapy. 3. The vaccine PKV13 allows reducing the level of systemic inflammation after 1 year of the application.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, ischaemic heart disease, preventive vaccination, systemic inflammatory markers.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N. Systemic inflammatory markers as predictors of cardiac complications in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 40–44. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000042

Актуальность рассмотрения проблемы коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) остается достаточно высокой уже долгое время [1, 2]. ХОБЛ и ИБС являются социально значимыми заболеваниями, вносящими колоссальный вклад в структуру заболеваемости и смертности. Во-первых, респираторные и сердечно-сосудистые заболевания, и в частности ХОБЛ и ИБС, имеют общие факторы риска – курение, урбанизацию, низкую физическую активность, старение популяции, генетическую предрасположенность [1, 3].

Во-вторых, ИБС и ХОБЛ имеют общий механизм в виде формирования системного воспаления. Предполагается, что усиление локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [3]. Существует ряд предположений о взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и ХОБЛ, в основе которой лежат гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, цитокиновый дисбаланс, избыточная сосудистая жесткость [3]. Известно, что снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [4, 5].

В-третьих, воспаление поддерживается инфекционными агентами. Среди основных причин обострений ХОБЛ удельный вес инфекционных обострений заболевания достигает 80%, из них 50% бактериальной этиологии. Полученные в последнее время данные не только верифицируют бронхолегочную инфекцию, подтверждая ее роль при обострениях ХОБЛ, но и свидетельствуют о взаимосвязи тяжести обострения заболевания и характера выделенной микробной флоры. Так, у больных с обострением ХОБЛ с показателями $ОФВ_1 > 50\%$ от должных основным этиологическим фактором инфекционного обострения (почти 50%) оказались *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [6].

Обострение ХОБЛ является главной причиной кардиоваскулярной смертности не только во время и сразу после острых событий, но и в долгосрочной перспективе. G. Donaldson и соавт. установили, что риск развития острых кардиоваскулярных событий особенно высок в период обострений ХОБЛ [7]. В связи с этим специфические методы профилактики, направленные на предотвращение будущих обострений бактериальной этиологии, должны применяться как можно шире и в ранние сроки развития заболевания. ХОБЛ характеризуется наличием местного (бронхиального) и системного патологического воспалительного ответа. Маркеры бронхиального воспаления достаточно трудны для количественного анализа и в большинстве случаев определяются по основным клиническим проявлениям обострения ХОБЛ [8]. Системное воспаление играет немаловажную роль в патогенезе сопутствующих ХОБЛ заболеваний, в частности, сердечно-сосудистой системы. Для прогнозирования исходов и ответа на терапию представляется перспективным количественное определение так называемых маркеров воспаления.

Кроме того, представляет интерес взаимосвязь влияния иммунологических нарушений, происходящих при обострении легочной патологии, в частности ХОБЛ, на вид и частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с коморбидной патологией. Пневмококковая инфекция увеличивает потребность миокарда в кислороде, нарушая при этом и уровень оксигенации на этапе вентиляции-перфузии [9, 10]. Обострения ХОБЛ, развитие пневмонии и инвазивная бактериальная инфекция на их фоне также повышают уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, способствующих тромбозу и подавлению систолической функции желудочков [10]. При-

мечательно, что снижение сократимости желудочков было показано при вовлечении в процесс Toll-рецепторов (TLR)-2, TLR-4 и TLR-5, представленных на поверхности кардиомиоцитов пептидогликанами *S. aureus*, липополисахаридом *Escherichia coli* и флагеллином *Salmonella typhimurium* соответственно. Тем не менее исследования с флагеллином продемонстрировали, что активация TLR не вызывала гибель кардиомиоцитов *in vivo* и негативные эффекты носили обратимый характер. Клеточная же стенка пневмококков способна проникать внутрь кардиомиоцитов по PAFR-зависимому пути и TLR-2-независимому пути и негативно влиять на сократимость сердечной мышечной ткани у мышей и крыс без гибели кардиомиоцитов. Таким образом, активация врожденного иммунитета разными бактериальными компонентами может обратимо нарушить сердечную функцию, не вызывая, судя по всему, гибели кардиомиоцитов или объясняя наличие нарушений сердечно-сосудистой системы после перенесенного острого заболевания [10]. Приведенные литературные данные основаны в основном на морфологическом материале *in vitro*, без достаточной подкреплённости клиническими данными или их интерполяцией на рутинную практику.

В приведенных данных основной акцент делается на тот факт, что изменения сердечно-сосудистой системы носят именно преходящий характер и могут быть потенциально вакцинопредотвращаемыми. Целью нашей работы было изучить влияние уровня маркеров системного воспаления на вид и частоту кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС, а также влияние вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) на возможность их профилактики.

Материал и методы

В исследование были включены 78 пациентов мужского пола с ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК), проходившие лечение в областной клинической больнице №4 г. Челябинска в 2015–2016 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) 2016 г. [11]. Диагноз ИБС соответствовал критериям нозологии согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2006 г.) и Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.) [12–14]. ФК стенокардии соответствовал классификации Канадской ассоциации кардиологов (1976 г.). Критерием включения было наличие минимум одного обострения ХОБЛ и какого-либо кардиологического события за последний год наблюдения.

Структура пациентов представлена в табл. 1 и 2. Всем больным было проведено комплексное клиническое обследование, которое включало клиническую оценку; оценку жалоб, данных анамнеза; физикальное, лабораторное и инструментальные исследования. Проведены оценка функции внешнего дыхания – спирография на аппарате MicroLab (Англия), общая бодиплетизмография на приборе MasterScreen Body (Jaeger, Германия). Трансторакальная эхокардиография выполнена на эхосканере Vivid E9 (Норвегия). Проанализировано количество обострений ХОБЛ и ИБС, госпитализаций в стационар. Исследованы маркеры воспаления – уровень С-реактивного белка – СРБ (норма лаборатории 0–5 мг/л), фибриногена (норма 2,0–4,0 г/л), прокальцитонина (норма до 0,15 нг/мл). Лабораторные исследования проводились в сертифицированной лаборатории «Инвитро». Для вакцинопрофилактики использовалась ПКВ13 Превенар-13. Контроль показателей производился исходно и спустя 1 год после вакцинации.

После подтверждения диагноза ХОБЛ и ИБС больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=36) – вакцинированные пациенты с ХОБЛ и ИБС, 2-я группа (n=42) – с

ХОБЛ и ИБС, по каким-либо причинам не прошедшие вакцинацию. Группы однородны по возрасту и числу пациентов. В контрольную группу вошли 15 мужчин без подтвержденного диагноза ХОБЛ, без анамнестических и физикальных данных ИБС.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica для Windows 13. Использовался t-тест с неравными дисперсиями треххвостовой [15]. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции К.Пирсона.

Результаты и обсуждение

Как видно из представленных в табл. 1 и 2 данных, различий в группах не было, пациенты однородны по возрасту и основным параметрам. В структуре преобладали больные с более тяжелыми степенями тяжести ХОБЛ – 63% с GOLD III и 31% с GOLD IV. Среди пациентов с ИБС преимущественно наблюдался III ФК стенокардии – 77%. При сопоставлении пациентов в группах отмечалось, что более тяжелым степеням тяжести ХОБЛ соответствуют более выраженные ФК стенокардии. При ХОБЛ воспаление не ограничивается тканью бронхов и легких, его признаки обнаруживаются также и в системном кровотоке [8, 16]. Основные исследования в этой области сообщают о подъеме концентрации СРБ, фибриногена и фактора некроза опухоли α , а также более высоком числе лейкоцитов в крови больных ХОБЛ по сравнению с пациентами контрольной группы [17]. При этом практически нет данных о маркерах воспаления при коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, хотя подчеркивается общность воспалительного генеза обоих заболеваний [2, 7, 16, 18]. Также в доступной литературе недостаточно информации о влиянии вакцинопрофилактики на маркеры воспаления как при изолированной ХОБЛ, так и при сочетанной патологии. В предыдущих исследованиях нами была доказана эффективность вакцинации конъюгированной вакциной ПКВ13, в частности, ее влияние на клинические функциональные показатели у пациентов с ХОБЛ и ИБС [19]. Следующим этапом была поставлена цель проанализировать динамику изменения маркеров бронхиального и системного воспаления у больных ХОБЛ и ИБС, взаимосвязь данных показателей с клиническими маркерами.

Фактом наличия системного воспаления является повышение уровней основных маркеров – СРБ и фибриногена [17]. Основным маркером инфекционного генеза данного воспаления может служить определение прокальцитонина. В табл. 3 представлены данные по динамике этих показателей исходно и через 1 год наблюдения после вакцинации. Все три изучаемых маркера являются достаточно чувствительными показателями [20] системного воспаления, однако также известно, что прокальцитонин является более специфичным маркером бактериальной инфекции, чем СРБ [17, 20]. В связи с этим контроль динамики уровня прокальцитонина может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки вероятности наличия бактериального воспаления и эффективности проводимой терапии, хотя определение уровней СРБ и фибриногена на практике более доступно.

Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной позволяет уже через год наблюдения добиться достоверного снижения основных показателей воспаления – СРБ и фибриногена (на 12 и 20% соответственно). Уровень прокальцитонина имеет тенденцию к снижению, но без статистической достоверности. Это можно объяснить тем, что несмотря на эффективность проводимой терапии уровень инфекционного воспаления остается на достаточно напряженном уровне и поддерживается. В подгруппе без вакцинации, даже учитывая тот факт, что пациенты получали местную ингаляционную противовоспалительную и бронходилатирующую терапию, положительной динами-

| Степень тяжести ХОБЛ по GOLD 2016 г. | Группа 1, число пациентов | Группа 2, число пациентов | Средний возраст, лет (M \pm m) |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| GOLD II | 1 | 2 | 63,52 \pm 4,19 |
| GOLD III | 24 | 22 | 63,22 \pm 3,91 |
| GOLD IV | 11 | 18 | 63,68 \pm 4,84 |
| Всего | 36 | 42 | 63,47 \pm 4,31 |

| ФК стенокардии | Число пациентов | Средний возраст, лет (M \pm m) |
|----------------|-----------------|----------------------------------|
| I | 4 | 63,12 \pm 4,27 |
| II | 8 | 63,26 \pm 4,15 |
| III | 66 | 63,27 \pm 3,95 |
| Всего | 78 | 63,21 \pm 4,12 |

ки маркеров системного воспаления продемонстрировано не было.

Следующим шагом было сравнение лабораторных показателей воспаления и клинических маркеров. Были проанализированы основные кардиологические и респираторные события – обострения сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ. Основные результаты представлены в табл. 4–6. Эти данные иллюстрируют выводы многих клинических исследований и обзоров, касающихся коморбидности ХОБЛ и ИБС. А.Patel и соавт. отмечают, что ИБС не только повышает риск обострений, но и ухудшает ее симптомы и удлиняет срок реабилитации пациентов с ХОБЛ. В ряде исследований было установлено, что обострение ХОБЛ является главной причиной кардиоваскулярной смертности не только во время и сразу после острых событий, но и в долгосрочной перспективе. G.Donaldson и соавт. установили, что риск развития острых кардиоваскулярных событий особенно высок в период обострений ХОБЛ [7].

В табл. 6 представлены данные об обострениях ХОБЛ, связанных с ними госпитализациях и количестве пневмоний. Частые обострения ХОБЛ наблюдались в среднем у 70% наблюдавшихся пациентов на момент обращения. При первоначальном осмотре у 55% пациентов 1-й группы отмечалось более 1 обострения, во 2-й группе этот показатель составил 63%. У пациентов, вакцинированных ПКВ13, через год наблюдения отмечается снижение числа обострений практически в 9 раз – с 54 до 6 случаев. У невакцинированных больных обострения уменьшились до 68 случаев против 78 исходно, в основном за счет пересмотра бронходилатационной терапии.

В 7,4 раза снизилось количество госпитализаций в группе вакцинированных пациентов и практически не изменилось во 2-й группе. В анализ случаев стационарного лечения включались случаи только обострений ХОБЛ, без учета эпизодов нестабильной стенокардии. Одним из основных показателей эффективности вакцинации было количество пневмоний на фоне течения ХОБЛ и ИБС. В течение первого года наблюдения после вакцинации препаратом Превенар-13 отмечались снижение числа случаев в 6 раз – 2 эпизода против 12 исходно в группе после вакцинации и увеличение количества пневмоний до 17 против 15 в группе невакцинированных пациентов.

Таким образом, из представленных данных видно, что более выраженным показателям системного воспаления соответствуют и более выраженные клинические проявления при обострениях ХОБЛ и ИБС. В течение 1 года после вакцинации у пациентов на фоне достоверного снижения уровней СРБ и фибриногена происходит достоверное сни-

Таблица 3. Динамика основных маркеров воспаления

| Группы пациентов | СРБ, мг/л | | Фибриноген, г/л | | Прокальцитонин, нг/мл | | Достоверность |
|---|-----------|-------------|-----------------|-------------|-----------------------|-------------|----------------------------------|
| | исходно | через 1 год | исходно | через 1 год | исходно | через 1 год | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 1-я группа – пациенты с ХОБЛ+ИБС вакцинированные (n=36) | 7,47±2,30 | 6,63±2,68 | 5,72±1,29 | 4,61±0,89 | 0,25±0,18 | 0,21±0,12 | $p_{1-2}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$ |
| 2-я группа – пациенты с ХОБЛ+ИБС без вакцинации (n=42) | 7,28±2,11 | 7,33±2,09 | 6,11±1,15 | 5,96±0,99 | 0,23±0,16 | 0,23±0,12 | |
| Контрольная группа (n=15) | 1,12±0,11 | 1,23±0,10 | 2,2±0,13 | 2,2±0,10 | 0,02±0,01 | 0,02±0,01 | |

Таблица 4. Динамика кардиологических событий и госпитализаций

| Группа пациентов | Количество кардиологических событий в год | | Количество госпитализаций в год | | Достоверность |
|---|---|-------------|---------------------------------|-------------|----------------------------------|
| | исходно | через 1 год | исходно | через 1 год | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| 1-я группа – пациенты с ХОБЛ+ИБС вакцинированные (n=36) | 26 | 6 | 16 | 6 | $p_{1-2}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$ |
| 2-я группа – пациенты с ХОБЛ+ИБС без вакцинации (n=42) | 32 | 31 | 25 | 25 | |

Таблица 5. Структура кардиологических событий

| Вид обострения ИБС | 1-я группа | 2-я группа |
|--|------------|------------|
| Нестабильная стенокардия | 12 | 16 |
| Нефатальный острый инфаркт миокарда | 0 | 1 |
| Обострение хронической сердечной недостаточности | 10 | 12 |
| Пароксизмальная форма мерцания предсердий | 4 | 3 |
| Всего | 26 | 32 |

Таблица 6. Динамика частоты обострений ХОБЛ, госпитализаций и пневмоний

| Группа пациентов | Количество обострений ХОБЛ в год | | Количество госпитализаций в год | | Количество пневмоний в год | | Достоверность |
|---|----------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|----------------------------|-------------|--|
| | исходно | через 1 год | исходно | через 1 год | исходно | через 1 год | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 1-я группа – пациенты с ХОБЛ+ИБС вакцинированные (n=36) | 54 | 6 | 52 | 7 | 12 | 2 | $p_{1-2}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$ $p_{5-6}<0,05$ |
| 2-я группа – пациенты с ХОБЛ+ИБС без вакцинации (n=42) | 78 | 68 | 68 | 69 | 15 | 17 | |

Таблица 7. Динамика основных функциональных показателей

| Группа пациентов | ОФВ ₁ , % | | Отношение ОФВ ₁ /форсированная жизненная емкость легких | | Фракция выброса, % | | Изменения на электрокардиограмме, абс. | | Достоверность |
|---|----------------------|-------------|--|-------------|--------------------|-------------|--|-------------|----------------------------------|
| | исходно | через 1 год | исходно | через 1 год | исходно | через 1 год | исходно | через 1 год | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | |
| 1-я группа – пациенты с ХОБЛ+ИБС вакцинированные (n=36) | 38,94±5,23 | 39,53±4,19 | 50,47±3,89 | 51,12±3,34 | 52,64±5,166 | 61,71±4,18 | 48 | 12 | $p_{5-6}<0,05$ $p_{7-8}<0,05$ |
| 2-я группа – пациенты с ХОБЛ+ИБС без вакцинации (n=42) | 41,12±5,17 | 40,67±4,87 | 48,19±3,57 | 48,26±4,19 | 51,89±6,26 | 50,46±4,27 | 52 | 46 | |
| Контрольная группа | 78,53±3,14 | 78,68±3,17 | 82,74±4,24 | 82,68±5,11 | 64,09±7,16 | 63,89±7,24 | 2 | 2 | |

жение количества кардиологических событий (в 4,3 раза) и связанных с ними госпитализаций (в 2,6 раза). Еще более показательные результаты можно проследить на примере снижения обострений ХОБЛ (в 9 раз), госпитализаций (7,4 раза) и количества пневмоний (в 6 раз).

Другим не менее важным аспектом является изучение основных функциональных показателей при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС, их реакции на вакцинопрофилактику. Генез поражений кардиомиоцитов при инфекционных процессах до конца не изучен. Интересными

представляются факты транслокации пневмококков именно в кардиомиоциты, а не в другие ткани организма. На основании экспериментальной модели в одном из исследований [10] был сделан вывод о следующей модели развития микропоражений сердца. Во время острой фазы инвазивной инфекции пневмококки в кровотоке активируют ламининовый рецептор и рецептор фактора активации тромбоцитов (PAFR) с помощью поверхностного адгезина холинсвязывающего белка А и остатков фосфорилина в клеточной стенке соответственно. В результате бактерии

транслоцируются в миокард. Из-за относительного отсутствия ламининового рецептора и PAFR на поверхности кардиомиоцитов бактерии остаются преимущественно вне клеток, но во время репликации они выделяют токсины, такие как пневмолизин, поражающий кардиомиоциты, и фрагменты клеточной стенки, подавляющие сократимость миокарда. В силу пока еще неизвестных причин это не приводит к активации иммунных клеток, что позволяет бактериям и дальше размножаться и расширять зоны микропоражений. В конечном итоге это приводит к нарушению электрофизиологической проводимости или сократимости миокарда, что является основой развития острых сердечных событий. Предполагается, что во время инфекции опосредованные микропоражениями миокарда поражения сердца, повышенная нагрузка на миокард на фоне инфекции, вентиляционно-перфузионная недостаточность и воздействие факторов воспаления в совокупности приводят к основным кардиологическим событиям, в том числе и неблагоприятному исходу.

У вакцинированных пациентов происходит некоторое повышение респираторных функциональных показателей, но они статистически недостоверны. В то же время значение фракции выброса и изменения на электрокардиограмме носят выраженный достоверный характер, что может говорить об обратимом характере повреждения кардиомиоцитов при инфекционных поражениях сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. Показатели системного воспаления СРБ и фибриноген могут выступать как предиктор нежелательных кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС.
2. Контроль динамики уровня прокальцитонина может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки вероятности наличия бактериального воспаления и эффективности проводимой терапии.
3. Вакцинация ПКВ13 позволяет снизить уровень системного воспаления уже через 1 год после ее применения.

Литература/References

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. Рус. мед. журн. 2008; 2: 58. / Chuchalin A.G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh i soputstvuiushchie zaboлевaniia. Chast' I. KhOBL i porazheniia serdechno-sosudistoi sistemy. Rus. med. zhurn. 2008; 2: 58. [in Russian]
2. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю. и др. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. ПМЖ. 2014; 11: 811. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Tikhonovskaya E.Yu. i dr. Komorbidnost' pri KhOBL: rol' khronicheskogo sistemnogo vospaleniia. RMZh. 2014; 11: 811. [in Russian]
3. Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Науч. ведомости БелГУ. 2013; 4 (147): 12–7. / Korreia L.L., Lebedev T.Yu., Efreмова O.A. Problema polimorbidnosti pri sochetanii khronicheskoi obstruktivnoi bolezn' legkikh i nekotorykh serdechno-sosudistykh zaboлевaniy. Nauch. vedomosti BelGU. 2013; 4 (147): 12–7. [in Russian]
4. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2 (1): 8–11.
5. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. Chest 2005; 127: 1952–9.
6. Авдеев С.Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия. ПМЖ. 2003; 22: 1205. / Avdeev S.N. Obostrenie KhOBL: znachenie infektsionnogo faktora i antibakterial'naiа terapiia. RMZh. 2003; 22: 1205. [in Russian]
7. Боев С.С., Доценко Н.Я., Шехунова И.А., Дедова В.О. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Вопр. рациональной терапии. <http://therapia.ua/therapia/2015-/2-95>. / Boev S.S., Dotsenko N.Ia., Shekhunova I.A., Dedova V.O. Sochetanie khronicheskoi obstruktivnoi bolezn' legkikh i ishemichekoi bolezn' serdtsa. Vopr. ratsional'noi terapii. <http://therapia.ua/therapia/2015-/2-95>. [in Russian]
8. Hurst JR. Роль бронхиального и системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. <https://medi.ru/info/3914/> / Hurst JR. Rol' bronkhial'nogo i sistemnogo vospaleniia v patogeneze khronicheskoi obstruktivnoi bolezn' legkikh. <https://medi.ru/info/3914/> [in Russian]
9. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G et al. Cardiac Complications in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. PLoS Med 2011; 8 (6): e1001048. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001048
10. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The Association between Pneumococcal Pneumonia and Acute Cardiac Events. Clin Infect Dis 2007; 45: 158–65.
11. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016.
12. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999; 33: 7: 2092–197.
13. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1334–81.
14. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6. Прил. 4). http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii/ / Diagnostika i lechenie stabil'noi stenokardii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2008; 7 (6. Pril. 4). http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii/ [in Russian]
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера, 2006. / Rebrova O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. M.: Mediasfera, 2006. [in Russian]
16. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004; 59: 574–80.
17. Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериго Я.И. и др. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Сиб. мед. обозрение. 2014; 1 (85). <http://cyberleninka.ru/article/n/markery-sistemnogo-vospaleniya-i-endotelialnoy-disfunktsii-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkikh/> / Mamaeva M.G., Demko I.V., Verigo Ia.I. i dr. Markery sistemnogo vospaleniia i endotelial'noi disfunktsii u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh. Sib. med. obozrenie. 2014; 1 (85). <http://cyberleninka.ru/article/n/markery-sistemnogo-vospaleniya-i-endotelialnoy-disfunktsii-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkikh/> [in Russian]
18. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. ПМЖ. 2014; 5: 389. / Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Paradigma komorbidnosti: sintropiia KhOBL i IBS. RMZh. 2014; 5: 389. [in Russian]
19. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Нарушения функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 28–32. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Narusheniia funktsii vneshnego dykhaniiа pri sochetannom techenii KhOBL i IBS. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 28–32. [in Russian]
20. Зубарев А. Прокальцитонин – новый маркер для диагностики тяжелой инфекции (обзор). <http://criticare.chat.ru/004.html> / Zubarev A. Prokalt'sitonin – novyi marker dlia diagnostiki tiazheloi infektsii (obzor). <http://criticare.chat.ru/004.html> [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: iglign@mail.ru

Антонов Владимир Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: ant-vn@yandex.ru

Изменения маркеров повреждения печени при лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*

Р.Ю.Абдуллаев^{✉1}, О.Г.Комиссарова^{1,2}, Е.С.Чумакова³, В.С.Одинец³

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

³ГБУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер». 355019, Россия, Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56

✉rizvan0403@yandex.ru

Цель исследования – изучение частоты и выраженности гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты в сравнительном аспекте при применении исходно 4-го режима химиотерапии (РХТ) и при назначении изначально 1-го, а затем 4-го РХТ впервые выявленным больным со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя.

Материал и методы. Обследовали 261 впервые выявленного больного туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 164 больных, у которых при поступлении в стационар методом GeneXpert MTB/RIF определялась устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину. Лечение этой группы больных исходно проводилось по 4-му РХТ (пиразинамид, канамицин/амикацин/капреомицин, фторхинолоны, циклосерин/теризидон, протионамид, парааминосалициловая кислота). Во 2-ю группу включили 97 больных, которые до получения данных о МЛУ микобактерий туберкулеза методом посева мокроты на плотные питательные среды (через 2–3 мес лечения) лечились по 1-му стандартному РХТ (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этambutол/стрептомицин), затем проводилась коррекция терапии с перерегистрацией на 4-й РХТ.

Результаты и выводы. Было установлено, что гепатотоксические реакции у больных без исходных нарушений функции печени при назначении исходно 4-го РХТ возникали в 31,3% случаев, при применении изначально 1-го режима с последующей коррекцией на 4-й режим – в 87,8% случаев ($p<0,001$). В процессе лечения признаки повреждения печени у больных, изначально получавших 4-й РХТ, чаще возникали в первые 2 мес лечения, тогда как у больных, лечившихся исходно по 1-му режиму с последующей коррекцией на 4-й режим, – на протяжении первых 4 мес. В подавляющем большинстве случаев гепатотоксические реакции были легкой степени выраженности у больных обеих групп. Вместе с тем тяжелые гепатотоксические реакции чаще наблюдались у пациентов 2-й группы.

Ключевые слова: впервые выявленный туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, гепатотоксические реакции, химиотерапия, GeneXpert MTB/RIF.

Для цитирования: Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С., Одинец В.С. Изменения маркеров повреждения печени при лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 46–51. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180090

Journal Article

Changes in markers of liver damage in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance of the *Mycobacterium tuberculosis*

R.Yu.Abdullaev^{✉1}, O.G.Komissarova^{1,2}, E.S.Chumakova³, V.S.Odinets³

¹Central Tuberculosis Research Institute. 107564, Russian Federation, Moscow, Yauzskaya alleya, d. 2;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

³Regional Clinical Tuberculosis Hospital. 355019, Russian Federation, Stavropol, ul. Dostoevskogo, d. 56

✉rizvan0403@yandex.ru

Absrtact

Aim. The study of the frequency and severity of hepatotoxic reactions to antituberculosis drugs in a comparative aspect when initially 4th regimens were used and initially 1 and then 4th chemotherapy regimens in new detected patients with multi-drug-resistant (MDR) tuberculosis.

Material and methods. We studied 261 new cases of MDR tuberculosis. Patients were divided into 2 groups. The first group included 164 patients. The resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin in these patients determined by using the GeneXpert MTB/RIF method. Treatment of this group of patients was initially conducted according to the 4th regimen of chemotherapy (pyrazinamide, kanamycin/amikacin/capreomycin, fluoroquinolones, cycloserine/terizidone, protonamide, para-aminosalicylic acid). The second group included 97 patients who, before receiving data on MDR *Mycobacterium tuberculosis* by sputum culture method (2–3 months of treatment), were treated according to the 1st standard chemotherapy regimen (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol/streptomycin), followed by correction of treatment with re-registration for 4th regimen.

Results and conclusion. It was found that hepatotoxic reactions in patients without initial liver function abnormalities in the appointment of 4 regimens of chemotherapy occurred in 31.3% of cases, when initially treated by 1st regimen, followed by correction for 4th regimen in 87.8% of cases ($p<0,001$). In the course of treatment, signs of liver damage in patients who initially received 4th regimen of chemotherapy were more likely to occur in the first 2 months of treatment, whereas in patients treated initially with 1st regimen followed by correction for 4th regimens – during the first 4 months. In the overwhelming majority of cases, hepatotoxic reactions were of mild severity, both groups. At the same time, severe hepatotoxic reactions were more frequent in patients of the second group.

Key words: newly detected tuberculosis, multi-drug-resistance, hepatotoxicity, treatment, GeneXpert MTB/RIF.

For citation: Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Chumakova E.S., Odinet V.S. Changes in markers of liver damage in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance of the *Mycobacterium tuberculosis*. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 46–51. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180090

В настоящее время эпидемическая обстановка по туберкулезу в большинстве стран мирового сообщества и в Российской Федерации остается напряженной. Связано это в первую очередь с повсеместным распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Если в 2008 г. в мире было зарегистрировано 440 тыс. больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, то в 2016 г. их число выросло до 600 тыс. (490 тыс. больных с МЛУ возбудителя и 110 тыс. пациентов с устойчивостью МБТ к рифампицину) [1]. В РФ в 2009 г. был зарегистрирован 29 031 больной туберкулезом с МЛУ МБТ. В 2016 г. это число выросло и достигло 37 925 человек. При этом доля МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных туберкулезом легких, прошедших тест лекарственной чувствительности возбудителя, в 2016 г. по сравнению с 2008 г. увеличилась с 14,2 до 27,3% [2].

Актуальной и приоритетной задачей современной фтизиатрии является повышение эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Эффективность лечения этой категории пациентов во многом зависит от своевременного определения спектра лекарственной устойчивости МБТ и ранней диагностики и коррекции нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты [3–6]. Своевременная диагностика МЛУ МБТ с использованием молекулярно-генетических методов позволяет начать лечение пациентов изначально 4-м режимом химиотерапии (РХТ). При отсутствии возможностей определения спектра лекарственной устойчивости быстрыми методами используется метод посева на плотные питательные среды. До получения данных о МЛУ МБТ (2–3 мес химиотерапии – ХТ) лечение этих пациентов проводится по 1-му стандартному РХТ. После получения данных о МЛУ МБТ проводится коррекция лечения с перерегистрацией на 4-й РХТ [7].

В литературе имеется достаточный объем информации о влиянии быстрых методов диагностики на эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя [3, 8]. Однако данные о частоте и выраженности гепатотоксических реакций при применении разных подходов лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ в современной литературе не приводятся.

Цель исследования – изучение частоты и выраженности гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты в сравнительном аспекте при применении исходно 4-го РХТ и при назначении изначально 1-го, а затем 4-го РХТ впервые выявленным больным с МЛУ возбудителя.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 216 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, проходивших лечение в ГБУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» г. Ставрополь в период с 2010 по 2016 г. Из исследования исключались пациенты, имеющие сопутствующую ВИЧ-инфекцию, онкологические заболевания, сахарный диабет, а также беременные женщины.

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (основная, 4-й РХТ) вошли 134 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, у которых при поступлении в стационар методом GeneXpert MTB/RIF определялась устойчивость МБТ к рифампицину. Лечение этой группы больных исходно проводилось по 4-му РХТ (пиразинамид, канамицин/амикацин/капреомицин, фторхинолоны, циклосерин/теризидон, протионамид, парааминосалициловая кислота). Во 2-ю группу (группа сравнения, 1-й/4-й РХТ) включили 82 впервые выявленных больных туберкулезом легких, у которых

МЛУ МБТ диагностировалась методом посева мокроты на плотные питательные среды. До получения данных о лекарственной устойчивости МБТ этим больным назначали лечение по 1-му стандартному РХТ (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол/стрептомицин). После получения данных о МЛУ МБТ (через 2–3 мес лечения) проводилась коррекция лечения с перерегистрацией на 4-й РХТ.

В обеих группах преобладали мужчины и достоверные различия между группами по полу отсутствовали (в основной группе мужчин было 72,3%, а в группе сравнения – 74,4%, $p > 0,05$; женщин – соответственно 27,7 и 25,6%, $p > 0,05$). Было установлено, что возраст большинства больных в обеих группах исследования колебался от 18 до 49 лет (соответственно 76,9 и 75,6%). Анализ частоты встречаемости разных форм туберкулеза легких показал, что в обеих группах более 1/2 составили больные с инфильтративным туберкулезом (соответственно 58,2 и 58,5%, $p > 0,05$). Вторым по частоте среди форм туберкулеза легких в обеих группах стал диссеминированный туберкулез (соответственно 35,1 и 37,8%, $p > 0,05$). Остальные формы туберкулеза легких наблюдались значительно реже. Достоверные различия между сравниваемыми группами по формам туберкулеза легких отсутствовали. Деструктивные изменения в легких были выявлены у большинства больных обеих сравниваемых групп (соответственно в основной группе 76,1% и в сравниваемой – 80,5%, $p > 0,05$). При этом у 2/3 пациентов обеих групп размеры полостей распада составили менее 2 см (соответственно 64,9 и 64,6%, $p > 0,05$). Бактериовыделение было выявлено у подавляющего большинства (94,0%) пациентов в основной группе (у 10 – 6,0% пациентов наличие МБТ было установлено только по ДНК) и у всех (100%) пациентов в группе сравнения. У большинства больных обеих групп наблюдалась слабовыраженная туберкулезная интоксикация (соответственно в основной группе 64,2% и в сравниваемой группе 74,4%, $p > 0,05$). Как видно из приведенных данных, по клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям группы больных, исходно получавшие лечение по 4-му РХТ, достоверно не отличались от больных, которым изначально назначали 1-й, а затем 4-й РХТ. Это дало возможность сравнивать частоту и выраженность гепатотоксических реакций и их влияние на эффективность лечения этих групп больных.

При поступлении в стационар, а также в процессе лечения всех пациентов обследовали с применением общеклинических методов обследования, лучевых методов диагностики (в том числе рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции, линейная томография, при необходимости – компьютерная томография), микробиологических методов исследования (анализ мокроты на МБТ методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы – GeneXpert MTB/RIF), клинического анализа крови и мочи, биохимических методов исследования, электрокардиографии. Для выявления гепатотоксических реакций на применение противотуберкулезных препаратов проводили исследование функционального состояния печени по показателям активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), содержанию общего билирубина. Исследования проводили до начала лечения и далее ежемесячно.

Мониторинг и оценка тяжести гепатотоксических реакций проводились по принятой в международной практике пятибалльной шкале СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0 – Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений, версия 4) [9]. Согласно этим критериям, гепатотоксические реакции

легкой степени выраженности (1-я степень) протекают бессимптомно или с незначительными клиническими проявлениями. При этом активность ферментов АЛТ и АСТ превышает верхнюю границу нормы до 3-кратного значения, ЩФ и ГГТ – до 2,5-кратного, содержание общего билирубина – до 1,5-кратного значения. Умеренно выраженные гепатотоксические реакции (2-я степень) проявляются локальными клиническими симптомами. При этом значения активности ферментов АЛТ и АСТ превышают верхнюю границу нормы от 3 до 5 раз, ЩФ и ГГТ – от 2,5 до 5 раз, содержание общего билирубина – от 1,5 до 3 раз. Тяжелые, клинически значимые, но не угрожающие жизни пациента гепатотоксические реакции (3-я степень) проявляются выраженными клиническими симптомами и значениями активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ, превышающими верхнюю границу нормы от 5 до 20 раз, содержание общего билирубина – от 3 до 10 раз. При гепатотоксических реакциях, имеющих жизнеугрожающие последствия (4-я степень), значения активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ превышают верхнюю границу нормы более 20 раз, содержание общего билирубина – более 10 раз. Гепатотоксические реакции, вызывающие смерть пациента, оцениваются как реакции 5-й степени тяжести.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

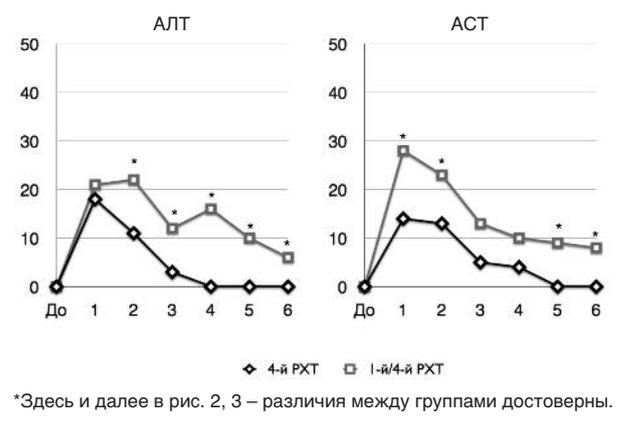
Статистическая обработка результатов проведенного исследования была реализована с помощью пакета программ Excel и BioStat. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Оценку взаимосвязей изучаемых показателей проводили путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена, величину которого считали статистически значимой при $p < 0,05$. Определение достоверности различий между качественными показателями проводили с помощью критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

У всех больных до начала лечения показатели функции печени были в пределах вариантов нормы. В процессе лечения среди изученных показателей чаще всего изменения выявлялись в активности АЛТ и АСТ. Уже через 1 мес ХТ в основной группе число больных с повышенной активностью АЛТ и АСТ составило 18,6 и 13,4%, в группе сравнения – соответственно 21,5 и 26,8% (рис. 1). Начиная со 2-го месяца ХТ в основной группе число пациентов, у которых впервые наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ, начинало снижаться и к этому сроку составило соответственно 10,4 и 11,9%.

В группе сравнения через 2 мес ХТ повышение активности АЛТ и АСТ наблюдалось примерно с такой же частотой, как и через 1 мес ХТ (соответственно 21,5 и 23,8%). Через 3 мес ХТ в основной группе новые случаи повышения активности АЛТ и АСТ наблюдались у небольшого числа пациентов (соответственно 2,3 и 5,3%), что, по-видимому, было связано с уменьшением специфической интоксикации. В группе сравнения к этому сроку такие больные наблюдались достоверно чаще (соответственно 11,4 и 12,6%; $p < 0,01$). Через 4, 5 и 6 мес ХТ в основной группе мы не наблюдали пациентов с впервые обнаруженными повышенными значениями активности АЛТ, а через 5 и 6 мес –

Рис. 1. Частота новых случаев повышения показателей активности АЛТ, АСТ у обследованных больных без исходных нарушений функции печени в процессе лечения (%).



*Здесь и далее в рис. 2, 3 – различия между группами достоверны.

Рис. 2. Частота новых случаев повышения показателей активности ЩФ и ГГТ у обследованных больных без исходных нарушений функции печени в процессе лечения (%).

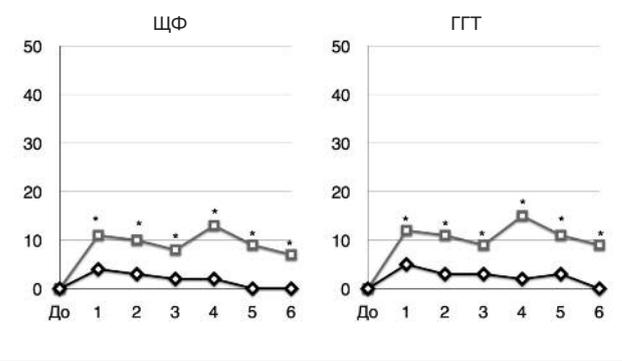
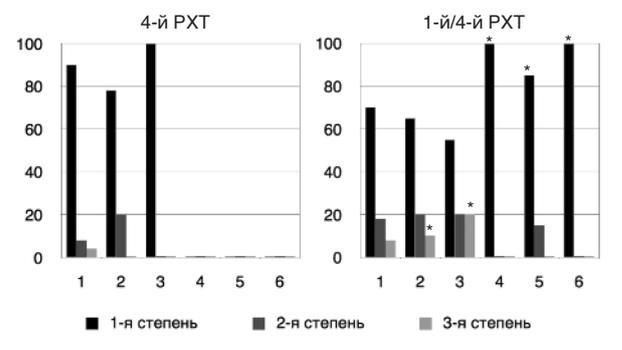


Рис. 3. Мониторинг степени повышения активности АЛТ при 4-м и 1-м/4-м РХТ у обследованных больных без исходных нарушений функции печени в процессе лечения (по шкале СТСАЕ).



АСТ. В группе сравнения новые случаи повышения активности АЛТ и АСТ наблюдались на протяжении всех 6 мес ХТ. Через 2, 3, 5 и 6 мес ХТ частота выявления признаков цитолиза (повышение активности АЛТ и АСТ) в группе сравнения была достоверно больше по сравнению с основной группой (см. рис. 1).

Похожую картину мы наблюдали при анализе активности ЩФ и ГГТ (рис. 2). Повышение активности ЩФ и ГГТ в обеих группах пациентов также выявлялось уже через 1 мес ХТ. Однако в основной группе начиная со 2-го месяца ХТ число пациентов с впервые выявленными повышенными значениями активности ЩФ и ГГТ неуклонно снижалось и к 6-му месяцу таких больных не наблюдалось. В группе сравнения повышение активности ЩФ и ГГТ через 1 мес ХТ наблюдалось примерно в 2 раза чаще по сравнению с основной группой. Через 2 мес ХТ число таких больных оставалось на прежнем уровне. Рост числа

| Мониторинг показателей активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и содержания билирубина у больных без исходных нарушений функций печени до начала лечения и в процессе ХТ (M±m) | | | | | | | |
|---|---------------------|-------------------------|---|--|--|---|-------------------------------------|
| | Сроки лечения | Группа больных | Показатели и единицы измерения | | | | |
| | | | АЛТ, Ед/л | АСТ, Ед/л | ЩФ, Ед/л | ГГТ, Ед/л | Билирубин, мкмоль/л |
| Норма | | | ≤42 | ≤37 | 30–117 | 7–50 | ≤20,5 |
| 1 | До начала лечения | 4-й РХТ (амплитуда) | 24,3±1,5 (10–39) | 27,4±1,0 (15–40) | 79,8±3,1 (4–114) | 28,7±2,6 (18–35) | 12,3±1,1 (7–16) |
| 2 | | 1-й/4-й РХТ (амплитуда) | 23,1±1,4 (11–40) | 26,5±1,2 (14–37) | 82,4±2,9 (72–110) | 26,6±1,9 (11–35) | 9,4±0,8 (5–15) |
| 3 | Через 1 мес лечения | 4-й РХТ (амплитуда) | 107,7±5,4* (49–236) | 86,0±6,5* (38–181) | 134,7±6,8* (120–152) | 103,8±7,0* (55–192) | 11,5±1,0 (7–15) |
| 4 | | 1-й/4-й РХТ (амплитуда) | 157,5±9,3*; $p_{3-4}<0,01$ (74–361) | 123,6±7,4*; $p_{3-4}<0,01$ (46–200) | 180,0±7,0*; $p_{3-4}<0,01$ (173–193) | 197,7±8,4*; $p_{3-4}<0,01$ (254–346) | 26,6±2,4* (23–31) |
| 5 | Через 2 мес лечения | 4-й РХТ (амплитуда) | 69,9±7,0* (43–167) | 53,2±3,7* (38–150) | 141,2±5,7* (132–154) | 146,5±3,3* (54–228) | 25,2±1,7* (22–28) |
| 6 | | 1-й/4-й РХТ (амплитуда) | 238,8±12,0*; $p_{5-6}<0,01$ (70–507) | 207,5±9,0*; $p_{5-6}<0,01$ (38–428) | 214,5±9,0*; $p_{5-6}<0,01$ (120–329) | 215,5±7,1*; $p_{5-6}<0,01$ (53–450) | 29,0±2,7* (21–37) |
| 7 | Через 3 мес лечения | 4-й РХТ (амплитуда) | 83,7±7,4 (74–101) | 42,2±1,0 (39–45) | 120,0±1,2 (119–121) | 77,8±5,2 (66–248) | 22,0±0,9 (21–23) |
| 8 | | 1-й/4-й РХТ (амплитуда) | 157,5±9,7; $p_{7-8}<0,01$ (50–325) | 168,4±7,8; $p_{7-8}<0,01$ (44–308) | 251,5±7,8; $p_{7-8}<0,01$ (118–395) | 157,6±7,7; $p_{7-8}<0,01$ (51–246) | 28,5±2,5; $p_{7-8}<0,02$ (23–34) |
| 9 | Через 4 мес лечения | 4-й РХТ (амплитуда) | – | 58,6±6,4 (38–95) | 118,0±1,0 (117–119) | 55,5±3,3 (54–57) | – |
| 10 | | 1-й/4-й РХТ (амплитуда) | 85,7±7,0* (77–118) | 82,5±3,7*; $p_{9-10}<0,01$ (45–118) | 170,2±4,7*; $p_{9-10}<0,01$ (128–220) | 145,8±4,9*; $p_{9-10}<0,01$ (1–246) | 26,5±2,2* (22–31) |
| 11 | Через 5 мес лечения | 4-й РХТ (амплитуда) | – | – | – | 54,3±3,6* (52–59) | – |
| 12 | | 1-й/4-й РХТ (амплитуда) | 53,5±7,7* (43–151) | 42,5±6,5* (39–45) | 123,5±6,9* (119–128) | 82,8±3,76*; $p_{11-12}<0,01$ (65–98) | 25,5±2,1* (23–28) |
| 13 | Через 6 мес лечения | 4-й РХТ (амплитуда) | – | – | – | – | – |
| 14 | | 1-й/4-й РХТ (амплитуда) | 59,6±9,2* (47–97) | 56,6±7,1* (38–74) | 130,4±8,8* (124–138) | 68,6±5,0* (54–89) | 23,0±1,0* (22–24) |

*Различия до начала и в процессе лечения достоверны.

больных с повышением активности ЩФ и ГГТ вновь мы наблюдали через 4 мес ХТ. Начиная с 5-го месяца ХТ число таких пациентов снижалось и оставалось на том же уровне и через 6 мес ХТ. На всех сроках наблюдения больные с впервые выявленными повышенными значениями ЩФ и ГГТ достоверно чаще наблюдались в группе сравнения (см. рис. 2). У 10 (6,1%) пациентов в основной группе и у 15 (15,4%) в группе сравнения нарушение функции печени выявлялось только в виде повышения активности ГГТ.

Повышение содержания общего билирубина в сыворотке крови в основной группе наблюдалось только через 2 и 3 мес ХТ у небольшого числа пациентов (соответственно у 3,7 и 2,3% больных). В группе сравнения такие больные выявлялись чаще и на протяжении всего периода наблюдения.

Анализ изменения количественных показателей функции печени показал, что у больных как основной, так и сравняемой групп средние значения показателей функции печени (АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ) на всех сроках наблюдения превышали нормальные значения (см. таблицу).

Вместе с тем на всех сроках наблюдения средние значения этих показателей в группе сравнения были достоверно выше по сравнению с основной группой. Кроме того, амплитуда увеличения изученных показателей была существенно значительнее у пациентов, леченных сначала 1-м, далее 4-м РХТ. В основной группе наиболее высокие значения показателей функции печени наблюдали через 1 мес ХТ, но в дальнейшем диапазон патологических от-

клонений в показателях функции печени сузился. В группе сравнения максимальные значения показателей функции печени мы наблюдали через 2 и 3 мес ХТ, а в дальнейшем (через 4, 5 и 6 мес ХТ) у больных этой группы с впервые возникшими гепатотоксическими реакциями патологические изменения были менее выражены (амплитуда патологических изменений существенно сузилась).

Изучение безопасности гепатотоксических реакций показало, что активность АЛТ через 1 и 2 мес ХТ как в основной группе, так и в группе сравнения у подавляющего большинства больных, имеющих нарушения, превышала верхнюю границу нормы до 3 раз (1-я степень по шкале СТСАЕ); рис. 3.

Изменения активности АСТ в процессе лечения в сравниваемых группах были аналогичны с изменениями АЛТ.

Тяжелые (3-я степень по шкале СТСАЕ) гепатотоксические реакции, проявляющиеся повышением активности АЛТ от 5 до 10 раз через 1 мес ХТ, в основной группе наблюдались в 4,0%, а в группе сравнения – в 9,5% случаев. Начиная со 2-го месяца ХТ и до конца наблюдения в основной группе такие больные не выявлялись. В отличие от этого, в группе сравнения через 2 мес ХТ повышение активности АЛТ от 5 до 10 раз составило 11,2%, а через 3 мес ХТ их число выросло и достигло 22,2% (см. рис. 3). Начиная с 4-го месяца ХТ больные с повышенными значениями АЛТ не наблюдались. Через 4, 5 и 6 мес ХТ в основной группе повышение активности АЛТ не наблюдалось, а в группе сравнения в подавляющем большинстве случаев

наблюдалось повышение уровня АЛТ легкой степени выраженности.

Активность ЩФ в основной группе на протяжении всего периода наблюдения превышала верхнюю границу нормы до 2,5 раз (1-я степень по шкале СТСАЕ). В группе сравнения через 2 мес ХТ у 37,5% и через 3 мес ХТ у 16,7% пациентов повышение активности ЩФ оценивалось как 2-я степень по шкале СТСАЕ. Далее (через 4, 5 и 6 мес ХТ) повышение активности ЩФ имело легкую степень выраженности (1-я степень по шкале СТСАЕ). Активность ГГТ через 1, 2 и 3 мес ХТ примерно у 1/3 больных обеих групп превышала верхнюю границу нормы до 2,5–5 раз (2-я степень по шкале СТСАЕ). Третья степень повышения активности ГГТ по шкале СТСАЕ наблюдалась только у больных группы сравнения через 1 и 2 мес ХТ. Начиная с 4-го месяца ХТ повышение активности ГГТ у пациентов обеих групп оценивалось как легкой степени. Содержание общего билирубина у пациентов обеих групп на протяжении всего периода наблюдения превышало верхнюю границу нормы до 1,5 раза и оценивалось как 1-я степень по шкале СТСАЕ.

Динамическое наблюдение за больными, у которых гепатотоксические реакции впервые возникли через 1, 2, 3, 4 и 5 мес ХТ, показало, что как в основной группе, так и в группе сравнения у подавляющего большинства больных через 1 мес после проведения патогенетического и симптоматического лечения показатели функции печени нормализовались. Вместе с тем в основной группе начиная со 2-го месяца комплексного лечения повторно признаки поражения печени не наблюдались. В отличие от этого у больных группы сравнения такие изменения наблюдались в процессе лечения. При этом среди изученных показателей наиболее часто у этой группы больных нарастала активность ГГТ, свидетельствуя о токсическом повреждении клеточных мембран гепатоцитов и/или желчевыводящих путей.

В целом в группе больных, изначально получавших лечение по 4-му РХТ, впервые гепатотоксические реакции возникли у 42 (31,3%) из 134 пациентов, а в группе больных, получавших лечение вначале по 1-му, а спустя 2–3 мес – по 4-му РХТ, нарушение функции печени выявлялось у 72 (87,8%) из 82 пациентов ($\chi^2=12,8$; $p=0,001$).

Корреляционный анализ выявил, что ферментативные индикаторы патологии печени у обследованных больных были тесно взаимосвязаны. Коэффициенты корреляции между уровнями АЛТ с АСТ составили 0,721 ($p=0,01$), АСТ с общим билирубином – 0,76 ($p=0,01$), ЩФ с ГГТ – 0,677 ($p=0,01$), а с общим билирубином – 0,204 ($p=0,05$), ГГТ с общим билирубином – 0,285 ($p=0,02$).

Клинические симптомы поражения печени наблюдались у 41 (15,7%) из 261 больного: у 14 (8,5%) больных, леченных исходно по 4-му стандартному РХТ, и у 27 (27,8%) пациентов, изначально лечившихся по 1-му, а затем по 4-му РХТ ($\chi^2=4,11$; $p=0,042$). Они проявлялись болями и тяжестью в правом подреберье, тошнотой, рвотой и расстройствами стула, в некоторых случаях – иктеричностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек.

Больным с впервые возникшими гепатотоксическими реакциями была назначена гепатопротекторная, спазмолитическая, желчегонная и дезинтоксикационная терапия, которая позволила в подавляющем большинстве случаев в обеих группах устранить клинические и лабораторные проявления повреждений печени или значительно их уменьшить и продолжить ХТ без отмены противотуберкулезных препаратов. В группе больных, исходно получавших лечение по 4-му РХТ из-за развития гепатотоксических реакций, возникала необходимость временно отменить ХТ в 17,6% случаев, а в группе пациентов, изначально получавших лечение по 1-му, а затем по 4-му РХТ – в 42,3% случаев ($p<0,01$).

Заключение

Таким образом, результаты исследования впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя без исходных нарушений функции печени показали, что в обеих группах в процессе лечения выявлялись гепатотоксические реакции, документированные повышением активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ. В группе больных, изначально получавших лечение по 4-му РХТ, гепатотоксические реакции возникали в 1,7 раза реже по сравнению с пациентами, получавшими лечение сначала по 1-му режиму, а спустя 2–3 мес по 4-му РХТ. Чаще всего изменения выявлялись в виде повышения активности АЛТ, АСТ и ГГТ. Раздельный анализ показал, что в группе больных, изначально получавших лечение по 4-му РХТ, гепатотоксические реакции чаще всего наблюдались в первые 2 мес ХТ, далее число таких больных снижалось, а на 5 и 6-м месяцах ХТ они не выявлялись. В группе больных, получавших лечение сначала по 1-му РХТ, а спустя 2–3 мес – по 4-му РХТ, эти изменения наблюдались с высокой частотой на протяжении первых 4 мес ХТ. Лишь к концу 5-го месяца ХТ число таких больных начинало снижаться. На всех сроках наблюдения число пациентов с повышенными значениями показателей функции печени было больше в группе сравнения. Кроме того, выраженность признаков цитолиза гепатоцитов и микрохолестаза также была значительно выше в группе больных, получавших лечение сначала по 1-му РХТ. Изучение безопасности гепатотоксических реакций показало, что в обеих группах в большинстве случаев повышение показателей функции печени (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ) оценивалось как легкой степени (1-я степень по шкале СТСАЕ). Тем не менее тяжелые гепатотоксические реакции (3-я степень по шкале СТСАЕ) в основной группе наблюдались только через 1 мес ХТ, а в группе сравнения – в течение первых 3 мес ХТ. Все указанные различия, по-видимому, были связаны, с одной стороны, с массивной нагрузкой на печень противотуберкулезных препаратов 1 и 2-го ряда, а с другой – влиянием сохраняющейся туберкулезной интоксикации в сравниваемой группе.

Полученные данные свидетельствуют о том, что внедрение быстрых методов диагностики МЛУ МБТ в противотуберкулезных учреждениях позволяет исходно назначить 4-й РХТ, при котором гепатотоксические реакции наблюдаются значительно реже и носят менее выраженный характер.

Литература/References

1. World Health Organization, Global tuberculosis report 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Кучерявая Д.А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2015–2016 гг. Статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. / Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Kucheryavaya D.A. i dr. Otrastlevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoj raboty v 2015–2016 gg. Statisticheskie materialy. M.: RIO CNIIOIZ, 2017. [in Russian]
3. Weyer K, Mirzayev F, Migliori G et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur Respir J* 2013; 42: 252–71.
4. Эргешов А.Э., Комиссарова О.Г. Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Федеральный справочник. Здравоохранение России. 2017; 17: 175–9. / Ergeshov A.E., Komissarova O.G. Podhody k lecheniyu bolnyh tuberkulezom legkih s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivostyu vozбудitelya. Federalnyj spravochnik. Zdravoohranenie Rossii. 2017; 17: 175–9. [in Russian]
5. Абдуллаев Р.Ю., Ваниев Э.В., Каминская Г.О. и др. Оценка функционального состояния печени у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при использовании I и IIb режимов химиотерапии. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009; 2: 57–61. / Abdullaev R.Yu., Vaniev E.V. Kaminskaya G.O. i dr. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya pecheni u bolnyh s vpervye vyuyavlennym tuberkulezom legkih pri ispol'zovanii I i IIb rezhimov himioterapii. Problemy tuberkuleza i bolezney legkih. 2009; 2: 57–61. [in Russian]

6. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М. и др. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2012; 90 (12): 15–22. / Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M. i dr. Chastota i risk razvitiya tyazhelyh nezhelatelnyh reakcij pri lechenii vpervye vyyavlennyh bolnyh tuberkulezom. Tuberkulez i bolezni legkih. 2012; 90 (12): 15–22. [in Russian]
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. Тверь: Триада, 2014. / Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. Тверь: Триада, 2014. [in Russian]
8. Самойлова А.Г., Буракова М.В., Васильева И.А. и др. Влияние экспресс-детекции резистентности M. tuberculosis к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94 (9): 18–23. / Samojlova A.G., Burakova M.V., Vasileva I.A. i dr. Vliyanie ekspress-detekcii rezistentnosti M. tuberculosis k rifampicinu na effektivnost himioterapii u bolnyh tuberkulezom s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivostyu vozбудителя. Tuberkulez i bolezni legkih. 2016; 94 (9): 18–23. [in Russian]
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). May 28, 2009. <http://www.meddrasso.com>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, зав. лаб. биохимии ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной и лечебной работе ФГБНУ ЦНИИТ, проф. каф. фтизиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: okriz@rambler.ru

Чумакова Елена Сергеевна – зав. терапевтическим отделением ГБУЗ ККПТД. E-mail: skkpltd@mail.ru

Одинец Василий Спиридонович – глав. врач ГБУЗ ККПТД. E-mail: skkptd@mail.ru

Возможности современных меш-небулайзеров

О.В.Фесенко✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
✉ ofessenko@mail.ru

Оптимизация помощи больным при разнообразных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей предполагает не только разработку новых препаратов, но и применение фокусных способов доставки. В настоящее время небулайзерная терапия оправданно стала важным компонентом лечения большинства острых и хронических заболеваний дыхательных путей. В небулайзерах нового поколения (меш-небулайзерах) используется принципиально новое устройство – вибрирующая мембрана, что существенно повышает эффективность и удобство проведения ингаляции. В статье рассматриваются возможности современного меш-небулайзера на примере одной из последних моделей – Nebzmart (компания «Гленмарк»).

Ключевые слова: меш-небулайзер, ингаляция, заболевания органов дыхания.

Для цитирования: Фесенко О.В. Возможности современных меш-небулайзеров. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 52–54. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000008

Journal Article

Opportunities of modern mesh nebulizers use

O.V.Fesenko✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1
✉ ofessenko@mail.ru

Abstract

Optimization of medical care for patients with various diseases of upper and lower respiratory tracts includes not only new medication development but also use of focal delivery methods. At present nebulizer therapy has with good reason become an essential component of treatment for most acute and chronic respiratory diseases. A conceptually new gear – a vibrating membrane is used in new-generation nebulizers (mesh nebulizers), that substantially increases effectiveness and comfort of inhalation process. The article discusses opportunities of modern mesh nebulizer use by the example of one of the latest models – Nebzmart (Glenmark Pharmaceuticals Ltd).

Key words: mesh nebulizer, inhalation, respiratory diseases.

For citation: Fesenko O.V. Opportunities of modern mesh nebulizers use. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 52–54. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000008

Болезни органов дыхания в настоящее время приобретают все большее медико-социальное значение. Это обусловлено широким распространением бронхолегочной патологии, ежегодным увеличением числа впервые выявленных больных и систематическим ростом числа лиц, страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания [1]. В Концепции развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. большое внимание уделено развитию специализированной помощи, в том числе и пульмонологической [2].

Оптимизация помощи больным при разнообразных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей предполагает не только разработку новых препаратов, но и применение различных фокусных способов доставки лекарственных препаратов. Особенно важным это становится в неотложных ситуациях, когда необходимо минимизировать время от момента введения препарата до наступления эффекта, а также в тех случаях, когда есть необходимость использовать относительно большую дозу препарата, но при этом максимально снизить его системное воздействие во избежание развития нежелательных эффектов [3].

Последние десятилетия ознаменовались совершенствованием небулайзерной техники для повышения эффективности лечения широкого круга патологических состояний, в том числе: бронхообструктивного синдрома (БОС) различной этиологии, стенозирующего ларинготрахеита, риносинусита, муковисцидоза, бронхоэктазий и других острых и хронических заболеваний.

Спектр нозологий, при которых может использоваться небулайзерная терапия, весьма широк, но все же основными показаниями являются заболевания, сопровождаю-

щиеся БОС. Данный синдром встречается в клинической картине различных инфекционных и неинфекционных, врожденных и приобретенных, аллергических и неаллергических заболеваний органов дыхания. Наиболее частые причины развития БОС у детей первых 3 лет жизни – респираторные инфекции и аллергические реакции. Так, частота развития БОС у детей раннего возраста на фоне инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей составляет около 50%. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких – основные причины развития БОС у взрослых [4].

В настоящее время небулайзерная терапия оправданно стала важным компонентом лечения пациентов с БОС различной этиологии. Это объясняется возможностью использования широкого спектра лекарственных препаратов и их комбинаций с самого раннего возраста, независимостью от физического состояния больного, простотой техники проведения ингаляций, возможностью проведения ингаляций в домашних условиях. На данный момент небулайзер является единственно возможным средством доставки лекарственных препаратов в форме аэрозоля у детей младше 3 лет.

Теоретические основы метода небулайзерной терапии

Эффективность терапии зависит от свойств производимого аэрозоля, а следовательно, в первую очередь от устройства, его производящего и доставляющего в дыхательные пути. Небулайзер должен обеспечить быструю выработку аэрозоля, доставку его в дыхательные пути и альвеолы с минимальной потерей лекарственного препарата, быть достаточно простым в использовании, надеж-

ным и доступным для применения в любом возрасте и при любой стадии заболевания [5].

Для эффективной терапии чрезвычайно важно, чтобы скорость потока частиц аэрозоля оставалась неизменной. Также важно понимать, в каком объеме аэрозоль будет распределяться по отделам респираторной системы, так как существует зависимость между размерами частиц и их способностью проникать в дыхательные пути. Частицы размером более 10 мкм преимущественно осаждаются в ротоглотке; 5–10 мкм – в ротоглотке, гортани, трахее; 2–5 мкм – в нижних дыхательных путях; меньше 1–2 мкм – в легочных альвеолах; меньше 1 мкм – остаются взвешенными в газовой смеси и выходят в атмосферу с выдыхаемым воздухом [6, 7]. С учетом вышесказанного ко всем небулайзерам предъявляется требование, чтобы не менее 50% частиц в аэрозоле было размером от 1 до 5 мкм, т.е. соответствовало респираторной фракции [8].

Краткая классификация небулайзеров

В зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, выделяют 3 основных класса небулайзеров:

- 1) компрессорные;
- 2) ультразвуковые (УЗ);
- 3) мембранные (меш-небулайзеры).

Компрессорные небулайзеры

В компрессорных небулайзерах для распыления жидкости используется поток (струя) воздуха. Воздух, проходя через трубку Вентури в небулайзере, ведет себя согласно закону Бернулли: скорость его возрастает, а давление падает [9]. Благодаря этому жидкость, залитая в небулайзер, засасывается в область пониженного давления и дробится воздухом на мелкие частицы. Получившийся в результате «первичный» аэрозоль ударяется о систему отражателей, образуя «вторичный», размер некоторых частиц которого проникает в дыхательные пути и альвеолы.

Недостатки данного типа небулайзеров: громоздкость, наличие проводов, шум прибора во время процедуры, длительная продолжительность ингаляции, достигающая 20 мин и более.

УЗ-небулайзеры

УЗ-небулайзеры применяются с середины 1960-х годов. УЗ-небулайзеры для продукции аэрозоля используют энергию высокочастотных колебаний пьезокристалла. Сигнал высокой частоты деформирует кристалл, и вибрация от него передается на поверхность раствора препарата, где формируются «стоячие» волны [10]. Как и в компрессорных небулайзерах, крупные частицы оседают на перегородке и возвращаются в раствор, а мелкие поступают в дыхательную трубку. Продукция аэрозоля в УЗ-небулайзерах практически бесшумная и более быстрая, чем в компрессорных.

Слабой стороной УЗ-небулайзеров является ограниченность спектра используемых препаратов. Из-за особенностей механизма образования аэрозоля УЗ-небулайзеры практически не подходят для использования суспензий (например, глюкокортикостероидов), поскольку суспензия имеет тенденцию к разделению, что препятствует ее гомогенному распылению [11]. Кроме того, повышение температуры пьезокристалла во время работы способствует нагреванию раствора, что может вести к инактивации антибиотиков и некоторых пептидных препаратов (например, дорназы альфа) [12].

Мембранные небулайзеры (меш-небулайзеры)

В небулайзерах нового поколения (меш-небулайзерах) используется принципиально новое устройство – вибрирующая мембрана или пластина с множественными микроскопическими отверстиями («сито»), через которую

пропускается жидкая лекарственная субстанция, что приводит к генерации аэрозоля [13]. В данных устройствах частицы первичного аэрозоля соответствуют размерам респираторных частиц (чуть больше диаметра отверстий), поэтому процесс не требует использования заслонки и длительной рециркуляции первичного аэрозоля. Технология мембранных небулайзеров предполагает использование небольших объемов наполнения и достижение более высоких значений легочной депозиции по сравнению с обычными компрессорными или УЗ-небулайзерами.

Наиболее часто в меш-небулайзерах для быстрого купирования БОС используются бронхолитические препараты: М-холинолитики (ипратропия бромид), β_2 -агонисты (фенотерол, сальбутамол), комбинированные препараты (ипратропия бромид + фенотерол). Лечение бронходилататорами через небулайзер дает возможность индивидуального подбора дозы и ритма введения препарата под контролем клинического состояния больного (показатели пиковой скорости выдоха, насыщения артериальной крови кислородом, числа сердечных сокращений и артериального давления).

При снятии острого приступа небулайзерная терапия позволяет дополнительно проводить местное противовоспалительное лечение с использованием ингаляционных форм глюкокортикостероидного гормона (будесонида). Расчет разовой и суточной дозы, а также ритма введения препарата определяется принципом «по потребности» (по улучшению самочувствия, предотвращению прогрессирования обструкции дыхательных путей, уменьшению степени тяжести симптомов заболевания, улучшению вентиляционных показателей и газового состава артериальной крови).

Высокоэффективны меш-небулайзеры и в доставке мукоактивных препаратов (дорназа альфа, ацетилцистеин, амброксол), что обосновывает их широкое использование при гнойных бронхитах, бронхоэктазиях, пневмониях, муковисцидозе и других воспалительных заболеваниях бронхального дерева.

В отличие от традиционных УЗ-небулайзеров в меш-небулайзерах энергия колебаний пьезокристалла направлена не на раствор или суспензию, а на вибрирующий элемент, поэтому не происходит согревания и разрушения структуры лекарственного вещества. Благодаря этому мембранные небулайзеры могут быть использованы при ингаляции протеинов, пептидов, инсулина, липосом и антибиотиков (тобрамицина, колистиметата натрия, пентамидина, амфотерицина В) [14, 15].

При ингаляционной терапии применяются только физиологические растворители лекарственных веществ. Растворы для ингаляций должны быть изотоническими, нехолодными и нейтральными по pH. Изотонический раствор натрия хлорида является наиболее приемлемым растворителем. Необходимо избегать ингаляций лекарств на дистиллированной воде, так как она может вызвать бронхоконстрикцию при гиперреактивности бронхов. Гипертонические растворы также могут привести к бронхоспазму у пациентов с повышенной чувствительностью рецепторов бронхального дерева. Однако бронхоконстрикция при ингаляции гипертонических (3–4%) растворов соли большим бронхиальной астмой наблюдается реже, она менее продолжительна и менее выражена, чем при ингаляции дистиллированной воды. Это позволяет применять гипертонические растворы для ингаляций с учетом их действия на густую мокроту и стимулирующего влияния на мукоцилиарный клиренс (так называемый метод индукции мокроты).

Не применяются в небулайзерах все растворы, содержащие эфирные масла; растворы и суспензии, содержащие взвешенные частицы, в том числе отвары, настои, настойки трав; эуфиллин, папаверин, платифиллин, димедрол и им подобные вещества, не имеющие субстрата воздействия на слизистой оболочке [16].

| Техническое испытание небулайзера Nebzmart («Гленмарк») [18] | | | |
|--|---|--|-----------------------|
| Препарат | Массовая доля частиц >5 μm , % | Масс-медианный аэродинамический диаметр, μm | Время небулизации |
| Флутиказона пропионат (2 мг/2 мл) | 57,31 \pm 1,16 | 5,361 \pm 0,100 | 9 мин 7 с \pm 15 с |
| Будесонид (1 мг/2 мл) | 56,96 \pm 0,58 | 5,239 \pm 0,048 | 7 мин 53 с \pm 29 с |
| Сальбутамол (5 мг/2,5 мл) | 62,54 \pm 2,71 | 5,531 \pm 0,265 | 8 мин 6 с \pm 41 с |
| Ипратропия бромид (0,5 мг/2 мл) | 55,58 \pm 1,84 | 5,049 \pm 0,036 | 6 мин 30 с \pm 1 с |

Удобство, простоту использования и эффективность демонстрирует одна из последних моделей меш-небулайзеров – Nebzmart (компания «Гленмарк»). Прибор характеризует возможность использования широкого спектра лекарственных препаратов, низкие потери во время ингаляции и минимальный остаточный объем лекарственного препарата.

Nebzmart – портативный, компактный прибор, который легко помещается в карман. Его масса составляет всего 74 г. Модель проста в использовании, легко собирается и управляется одной кнопкой. Бесшумная работа прибора (уровень шума около 42 дБ) позволяет проводить ингаляции в условиях, требующих максимальной тишины и покоя. Отсутствие громких, пугающих звуков во время ингаляции предоставляет возможность проведения лечения маленькому ребенку даже во время сна. Бесшумная работа очень важна при использовании небулайзера у больных с расстройством нервной системы.

Модель Nebzmart обеспечивает высокую скорость распыления (более 0,25 мл/мин), что сокращает время проведения процедуры до 6–10 мин и позволяет проводить ингаляции в любом месте и в любое время. Эффективность ингаляции обеспечивается высокой респираторной фракцией (77% частиц 3–5 мкм), позволяющей проникать лекарственному веществу в дистальные отделы дыхательных путей (см. таблицу) [17, 18].

В заключение необходимо отметить, что терапия меш-небулайзером является современным способом доставки препарата в дыхательные пути, эффективность и безопасность ее применения научно обоснованы, а в ряде случаев использование небулайзеров является единственным способом доставки препарата к патологическому очагу.

Литература/References

- Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Чучалин А.Г. и др. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения. Пульмонология. 2016; 26 (4): 389–97. / Bilichenko T.N., Bystritskaia E.V., Chuchalin A.G. i dr. Smertnost' ot boleznei organov dykhanii v 2014–2015 gg. i puti ee snizheniia. Pul'monologiya. 2016; 26 (4): 389–97. [in Russian]
- <https://www.rosminzdrav.ru/news/2014/01/30/1686-gosudarstvennaya-programma-raz>
- Куценко М.А., Чучалин А.Г. Небулайзеры и ингаляционная терапия в пульмонологической практике. ПМЖ. 2013; 29: 1440–5. / Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Nebulaizery i ingaliatsionnaia terapiia v pul'monologicheskoi praktike. RMZh. 2013; 29: 1440–5. [in Russian]
- Геппе Н.А., Мокина Н.А. Современная ингаляционная терапия. Практическое руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. / Geppе N.A., Mokina N.A. Sovremennaiia ingaliatsionnaia terapiia. Prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei. M.: GEOTAR-Media, 2012. [in Russian]
- Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. ПМЖ. 2002; 10 (5): 255–61. / Avdeev S.N. Ustroistva dostavki ingaliatsionnykh preparatov, ispol'zuemye pri terapii zabolevanii dykhatel'nykh putei. RMZh. 2002; 10 (5): 255–61. [in Russian]
- Stalhofen W, Gebbert J, Heyder J. Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. Am Ind Hyg Assoc J 1980; 41: 385–99.
- Task Group on Lung Dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Health Physics 1966; 12: 173–200.
- Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. Eur Respir J 2001; 18: 228–42.
- Лойцянский Л.Г. Механика жидкости и газа. М.: Дрофа, 2003. / Loitsianskii L.G. Mekhanika zhidkosti i gaza. M.: Drofa, 2003. [in Russian]
- Swarbrick J, Boylan JC. Ultrasonic nebulisers. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York: Marcel Dekker 1997; p. 339–5.
- Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. J Aerosol Med 1999; 12: 47–53.
- Niven RW, Ip AY, Mittleman S et al. Some factors associated with the ultrasonic nebulization of proteins. Pharm Res 1995; 12: 53–9.
- Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. Respir Care 2002; 47: 1406–18.
- Wagner A, Vorauer-Uhl K, Katinger H. Nebulization of liposomal rh-Cu/Zn-SOD with a novel vibrating membrane nebulizer. J Liposome Res 2006; 16: 113–25.
- Yoshiyama Y, Yazaki T, Arai M et al. The nebulization of budesonide suspensions by a newly designed mesh nebulizer. In: Dalby RN, Byron PR, Peart J and Farr SF, eds. Respiratory drug delivery VIII. Raleigh: Davti Horwood 2002; p. 487–9.
- Колосова Н.Г. Эффективность небулайзерной терапии у детей. ПМЖ. 2015; 18: 1086–90. / Kolosova N.G. Effektivnost' nebulaizernoi terapii u detei. RMZh. 2015; 18: 1086–90. [in Russian]
- Инструкция по использованию Небулайзера Гленмарк NEBZMART MBRN 002. / Instruktssiia po ispol'zovaniiu Nebulaizera Glenmark NEBZMART MBRN 002. [in Russian]
- Test Report of Nebzmart, MicroBase Technology Corp., Analytic Laboratory, ReportNo. AL 703-06-ROIE, 09.04.2017.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Фесенко Оксана Вадимовна – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ofessenko@mail.ru

Сложности в диагностике эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Черджа–Стросс)

Н.В.Багишева^{✉1}, Д.И.Трухан¹, И.А.Викторова¹, В.А.Алексеев², А.Ю.Кононенко³, Н.Ю.Николаева¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12;

²БУЗ Омской области «Городская поликлиника №12». 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, д. 75;

³БУЗ Омской области «Городская клиническая больница №1». 644123, Россия, Омск, ул. Дмитриева, д. 1, корп. 7

[✉]ppi100@mail.ru

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ранее обозначавшийся как синдром Черджа–Стросс (Churg–Strauss), – эозинофильное гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит, поражающий сосуды малого и среднего калибра, сочетающийся с бронхиальной астмой и эозинофилией. Представлены краткий обзор литературы по проблеме эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Черджа–Стросс) и анализ собственного наблюдения, демонстрирующего сложности диагностики этого клинического состояния.

Ключевые слова: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, синдром Черджа–Стросс, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма.

Для цитирования: Багишева Н.В., Трухан Д.И., Викторова И.А. и др. Сложности в диагностике эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Черджа–Стросс). Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180092

Review

Difficulties in diagnostics of eosinophil granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome)

N.V.Bagisheva^{✉1}, D.I.Trukhan¹, I.A.Viktorova¹, V.A.Alekseenko², A.Yu.Kononenko³, N.Yu.Nikolaeva¹

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12;

²Omsk City Clinic №12. 644001, Russian Federation, Omsk, ul. Kuibysheva, d. 75;

³Omsk City Clinical Hospital №1. 644123, Russian Federation, Omsk, ul. Dmitrieva, d. 1, corp. 7

[✉]ppi100@mail.ru

Abstract

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (previously designated as Churg–Strauss syndrome) is an eosinophilic granulomatous inflammation involving the respiratory tract and necrotizing vasculitis affecting small and medium-caliber vessels, combined with asthma and eosinophilia. A brief review of the literature on the problem of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) and an analysis of one's own observation demonstrating the difficulties of diagnosing this clinical condition are presented.

Key words: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Churg–Strauss syndrome, syndrome of bronchial obstruction, bronchial asthma.

For citation: Bagisheva N.V., Trukhan D.I., Viktorova I.A. et al. Difficulties in diagnostics of eosinophil granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180092

Синдром бронхиальной обструкции, или бронхообструктивный синдром, – симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости органического или функционального происхождения. К ведущим клиническим проявлениям бронхообструктивного синдрома относятся удлинение выдоха, появление приступов удушья и экспираторного шума (свистящее, шумное дыхание), он часто сопровождается участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и малопродуктивным кашлем. При выраженной бронхиальной обструкции могут отмечаться увеличение частоты дыхания, шумный выдох, развитие усталости дыхательных мышц и снижение PaO₂ [1].

Наличие у пациента бронхообструктивного синдрома предполагает в первую очередь проведение дифференциального диагноза между бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких. Однако бронхообструктивный синдром встречается и при ряде других заболеваний, в том числе при системных заболеваниях соединительной ткани: узелковом полиартериите; смешанном заболевании соединительной ткани (синдром Шарпа); эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА) [2].

ЭГПА, ранее обозначавшийся как синдром Черджа–Стросс (Churg–Strauss) – эозинофильное гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит, поражающий сосуды малого и среднего калибра, сочетающийся с БА и эозинофилией [3, 4].

Базисная триада морфологических/гистопатологических признаков синдрома включает некротизирующий васкулит, эозинофильную инфильтрацию тканей и внесосудистые гранулемы [5–10].

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, ЭГПА относится к классу «Системные поражения соединительной ткани» (M30–M36), подклассу «Узелковый полиартериит и родственные состояния» (M30) и имеет код M30.1 – «Полиартериит с поражением легких (Черджа–Стросс)». На долю ЭГПА приходится около 20% среди всех васкулитов подкласса M30.

Ежегодная заболеваемость ЭГПА составляет 0,5–6,8, а распространенность – 7–13 случаев на 1 млн населения [11–17]. Дебют заболевания чаще отмечается у лиц в возрасте 35–45 лет, данные о частоте заболевания женщин и мужчин достаточно противоречивы, соотношение колеблется от 2:1 до 1:3 [18–23]. У детей ЭГПА встречается значительно реже, чем у взрослых [24, 25]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что европеоиды заболевают в 2 раза чаще представителей других рас, при этом распространенность ЭГПА выше в северных широтах в сравнении с южной частью Европы и у городских жителей по сравнению с населением, проживающим в сельской местности [21].

Этиология ЭГПА неизвестна, а патогенез остается недостаточно изученным. У большинства пациентов отмечается отягощенный аллергологический анамнез.

| Критерий | Характеристика |
|---|---|
| Эозинофилия | >10% в лейкоцитарной формуле |
| Внесосудистые эозинофильные инфильтраты | Скопления эозинофилов во внесосудистом пространстве (по данным биопсии) |
| Легочные инфильтраты | Мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты, обнаруженные при рентгенологическом обследовании |
| БА | Затруднение дыхания или диффузные хрипы |
| Поражение придаточных пазух носа | Боли в области придаточных пазух носа или рентгенологические изменения |
| Моно- или полинейропатия | Мононейропатия, множественная полинейропатия по типу «перчаток» («чулок») |

В 2015 г. при участии экспертов из 5 стран Европы, США и Канады были подготовлены рекомендации по диагностике и лечению ЭГПА, в которых обобщены современные научные достижения и клинический опыт [8]. Общая характеристика основных положений рекомендаций, а также обсуждение ряда дискуссионных проблем освещены в отечественных обзорах [9, 10].

Характерной особенностью ЭГПА является выраженная эозинофилия в крови и тканях, ассоциированная с активностью заболевания. Возможно, что эозинофилия поддерживается высоким уровнем в крови интерлейкина-5, который продуцируется активированными лимфоцитами Т-хелперами типа Th2 [15, 26–28].

У 40–60% больных с ЭГПА выявляются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) [29–31], при этом у ANCA-позитивных пациентов (от 70 до 75%) определяются антитела к миелопероксидазе с перинуклеарным окрашиванием (pANCA) [32, 33].

Клинические проявления болезни могут отличаться у ANCA-позитивных и ANCA-негативных пациентов. При ANCA-позитивном типе чаще отмечаются поражение почек (особенно некротизирующий гломерулонефрит), поражение центральной нервной системы и периферическая полинейропатия, пурпура и другие кожные проявления. При ANCA-негативном типе чаще обнаруживаются признаки поражения легких (легочные инфильтраты, плеврит) и сердца (миокардит, перикардит, кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма и др.) [32].

Течение ЭГПА характеризуется гетерогенностью клинико-иммунологических форм, что обуславливает необходимость проведения дифференциально-диагностического поиска с исключением широкого спектра заболеваний и патологических состояний, включая аллергические и инфекционные болезни, ятрогенные нарушения, гематологическую патологию, злокачественные новообразования, что часто представляет существенные трудности для врачей разных специальностей.

Для диагностики ЭГПА American College of Rheumatology [3] предложены классификационные критерии (табл. 1) и критерии стадийности процесса [34].

Диагноз ЭГПА считается достоверным при наличии у пациентов 4 и более из перечисленных признаков с чувствительностью 85% и специфичностью 99,7%.

Клиническая картина ЭГПА характеризуется большим полиморфизмом проявлений и зависит от стадии заболевания. Выделяют три стадии (фазы) течения ЭГПА [34]:

- I стадия – продромальный период длится до 10 лет, характеризуется различными аллергическими проявлениями: аллергический ринит, поллиноз, БА, обычно трудно контролируемые и часто резистентные к терапии.
- Для II стадии (эозинофильных инфильтратов) характерны эозинофилия в периферической крови и эозинофильная инфильтрация тканей различных органов, включая легкие и желудочно-кишечный тракт (эозинофильная пневмония, синдром Леффлера, эозинофильный гастроэнтерит).
- III стадия болезни (системный васкулит) характеризуется частыми и тяжело протекающими приступами БА и появлением признаков системного васкулита.

Основной «мишенью» при ЭГПА являются органы дыхания [35–43]. Часто одним из первых проявлений выступает БА, которая с момента дебюта становится сложной для терапии. Другая особенность течения БА – появление легочных инфильтратов, регистрируемых у 2/3 больных, и которые могут развиваться на разных стадиях заболевания: в период появления первых приступов удушья или уже в период развернутой клинической картины системного васкулита [35, 39, 44–46].

Аллергический ринит встречается более чем у 70% больных с ЭГПА. Клиническая картина болезни часто начинается с проявлений аллергического ринита, который осложняется полипозными разрастаниями слизистой оболочки носа, рецидивирующими после удаления, и присоединением синуситов [47, 48].

При поражении нервной системы наиболее частым проявлением является множественный мононеврит (до 75% больных) с последующей прогрессией до появления симметричной или асимметричной полинейропатии [49–53].

Вовлечение в патологический процесс при ЭГПА сердечно-сосудистой системы отмечается у каждого 2–4-го пациента и часто является определяющим для прогноза болезни. Спектр возможных поражений сердечно-сосудистой системы очень широк: миокардит, рестриктивная и дилатационная кардиомиопатия, нарушения ритма и проводимости, констриктивный перикардит и ряд других [54–63].

Кожные высыпания в виде пурпуры обычно определяются на стадии васкулита у 40–75% пациентов с ЭГПА и представлены в виде пальпируемой пурпуры, часто с некрозом в центре геморрагических пятен, расположенных преимущественно на разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей [64].

Симптомы поражения других органов и систем встречаются реже [23, 34, 65–69], однако наличие патологических изменений со стороны почек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) рассматривается в качестве неблагоприятного фактора в рамках прогностической шкалы 5 факторов (five-factor score) [70], которая позволяет предполагать неблагоприятный прогноз ЭГПА при выявлении у пациента одного и более из следующих 5 признаков:

- 1) суточная протеинурия – более 1 г;
- 2) концентрация креатинина сыворотки крови – более 140 мкмоль/л (1,58 мг/дл);
- 3) поражение сердца в виде кардиомиопатии;
- 4) вовлечение центральной нервной системы;
- 5) патология ЖКТ.

Различные аспекты изучения проблемы ЭГПА продолжают активно рассматриваться в зарубежной [71–78] и отечественной [79–83] специализированной литературе.

ЭГПА (синдром Черджа–Стросс) является сложным для диагностики и крайне редко диагностируется на ранних стадиях, в связи с чем приводим наше клиническое наблюдение.

Клинический случай

Пациентка П., 59 лет, обратилась к пульмонологу с жалобами на приступы удушья до двух раз в месяц, одышку смешанного характера при умеренных физических нагрузках.

Таблица 2. Данные исследования функции внешнего дыхания (спирография)*

| Показатели | Должные величины, л | Измеренные величины, л | % от должного |
|--|---------------------|------------------------|---------------|
| ОФВ ₁ , постбронходилатационный | 2,45 | 0,98 | 40 |
| ФЖЕЛ | 2,34 | 1,22 | 52 |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ | | 0,80 | |

*Заключение: при исследовании функции внешнего дыхания выявлены значительные нарушения по обструктивному типу.

как, малопродуктивный кашель приступообразного характера, периодически с отхождением мокроты слизисто-гнойного характера. В Омске проживает в течение 1 года, до этого жила в Челябинске.

Из анамнеза заболевания известно, что около 37 лет назад стал беспокоить кашель и периодически возникавшие приступы удушья. Обращалась к терапевту, проводилось обследование (какое – подробно не помнит), после которого был выставлен диагноз БА, базисная терапия не назначалась, лечилась эпизодически, только во время обострений: бронхолитики, короткие курсы системных глюкокортикостероидов (СГКС). 10 лет назад впервые назначены комбинированные препараты: ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА): вначале будесонид/формотерол 160/4,5 по 2 дозы 2 раза в день, а в последние 3 года – салметерол/флутиказон 50/500 по 1 дозе 2 раза в день. На фоне базисной терапии обострения отмечались 2 раза в год, сопровождались усилением кашля, одышки, учащением приступов удушья, чаще возникали во время острой респираторной вирусной инфекции, при этом в общем анализе крови отмечалось увеличение эозинофилии крови до 18–21%.

Из истории жизни: работала и продолжает работать медицинской сестрой в стационаре (отмечает контакт с дезинфицирующими средствами). Аллергологический анамнез отягощен, отмечается реакция удушья на антибиотики пенициллинового ряда, витамины группы В, дезинфицирующие средства, резкие запахи. Наследственной атопии нет. Дома животных нет. Вредные привычки отрицает.

На момент обращения, учитывая имеющиеся клинико-анамнестические данные, отсутствие стабилизации процесса и несмотря на высокие дозы ИГКС, пациентка была направлена в дневной пульмонологический стационар для дообследования и лечения. Объективно при поступлении: состояние удовлетворительное, питание удовлетворительное, индекс массы тела – 23,7 кг/м², кожный покров чистый, отмечается бледность кожи и слизистых, умеренной влажности, периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы, перкуторно – звук легочный. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. В легких при аускультации дыхание жесткое, сухие разнокалиберные хрипы при форсированном выдохе. Пульсоксиметрия (сатурация кислорода SpO₂) – 97%. Границы сердца не расширены, тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений – 78 уд/мин. Артериальное давление – 130/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень, селезенка не пальпируются, периферических отеков нет. Стул, диурез в норме.

Общий анализ крови: гемоглобин – 141 г/л, лейкоциты – $8,7 \times 10^9$, СОЭ – 35 мм/ч, эозинофилия крови – 21%.

Спирография – бронходилатационный тест. При пробе с 4 дозами (400 мкг) сальбутамола – прирост +15%, абсолютное значение – 147 мл.

На данном этапе по результатам обследования выставлен диагноз: БА смешанного генеза, тяжелое, неконтролируемое течение.

В дневном стационаре проведены: ингаляционная терапия ИГКС, бронхолитики, 3 сеанса плазмафереза, что позволило снизить уровень эозинофилии до 15%. В условиях стационара проводилась фибробронхоскопия (заключение: диффузный катаральный эндобронхит 1-й степени).

Посев на грибы – обнаружена *Candida krusei*, без уточнения количества колоний. При посеве на среду Сабуро роста не отмечено. Микоз бронхиального дерева. Начата терапия румикозом 100 мкг/сут, при этом на фоне приема противогрибковых препаратов отметила значительное ухудшение – усиление одышки, кашля, в общем анализе крови (ОАК) – лейкоцитоз до $12,1 \times 10^9$, СОЭ – до 40 мм/ч, в лейкоцитарной формуле: эозинофилы – 45%, сегментоядерные нейтрофилы – 31%, лимфоциты – 20%, моноциты – 4%. В связи с этим назначен курс преднизолона по схеме: 25 мг/сут 10 дней с постепенной отменой по 1 таблетке (5 мг) в 3 дня до полной отмены. Через 3–5 дней от начала терапии СГКС положительная динамика состояния – уменьшение одышки, кашля. В ОАК сохраняется лейкоцитоз, но СОЭ – 16 мм/ч, эозинофилы – 7%, палочкоядерные нейтрофилы – 3%, сегментоядерные нейтрофилы – 51%, лимфоциты – 30%, моноциты – 9%. Выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием базисных препаратов ИГКС+ДДБА.

Через 1 мес, во время эпидемии острой респираторной вирусной инфекции, вновь ухудшение самочувствия, в ОАК: эозинофилы – 17%, проводилась терапия противовирусными, отхаркивающими препаратами – без эффекта, вновь в лечении был использован преднизолон (по предыдущей схеме) с положительным эффектом.

Через 4 мес проходила курс лечения у оториноларинголога по поводу ангины (антибиотики + противогрибковые препараты), что привело к увеличению в ОАК эозинофилии – до 20%. В это время при исследовании функции внешнего дыхания: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 46%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 49%. Вновь назначен преднизолон по схеме + монтелукаст 10 мг на 3 мес. Через 2 мес терапии отметила положительную динамику: уменьшился кашель, одышка, мокрота не отходит, но сохранялась заложенность носа. В схему лечения добавлены назальные топические стероиды.

Таким образом, за полгода трижды были ухудшения состояния, спровоцированные вирусной инфекцией, с последующим повышением уровня эозинофилии крови на фоне антибактериальной, противовирусной, противогрибковой терапии, что потребовало назначения курса СГКС, поскольку другие варианты лечения (ИГКС, ДДБА, антилейкотриеновые препараты, назальные стероиды) были недостаточно эффективны.

После очередного обострения впервые стала отмечать парестезии на руках по типу «перчаток», судороги икроножных мышц, вновь в ОАК эозинофилия – 45%. Учитывая недостаточную эффективность проводимой терапии, кратковременный сохраняющийся эффект после отмены СГКС, постоянно превышающий норму уровень эозинофилии крови, появление системности процесса (симптомы со стороны других органов и систем – нервная система), высказано мнение о необходимости пересмотра диагноза и наличия у пациентки эозинофильного системного васкулита, возможен ЭГПА.

По результатам лабораторно-инструментального обследования: С-реактивный белок – отрицательный, ревматоидный фактор – отрицательный, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду – отрицательно, ANCA – положительно. Анализ кала на яйца гельминтов высокочув-

ствительным методом многократно – отрицательно. Иммуноферментный анализ к описторхозному антигену и паразитам – отрицательный. Учитывая наличие ANCA, для подтверждения диагноза системного эозинофильного васкулита проведена биопсия кожно-мышечного лоскута.

Биопсия кожно-мышечного лоскута (левое бедро). Заключение: в препарате жировая ткань с кровоизлияниями. Кожа с очаговыми кровоизлияниями, периваскулярной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и деструктивно-продуктивными васкулитами с поражением сосудов мелкого калибра.

На основании имеющихся данных клинических, морфологических исследований, с учетом отсутствия эффекта от стандартной противовоспалительной терапии, многолетней рецидивирующей симптоматики с признаками прогрессирования выставлен диагноз: ЭГПА (синдром Черджа–Стросс), подострое течение; синдром БА; дыхательная недостаточность 1-й степени; аллергический ринит.

Назначена терапия СГКС (преднизолон 10 мг/сут), ИГКС и топические стероиды были отменены. Отмена ИГКС не вызвала ухудшения, но при попытке снижения дозы СГКС отмечены повышение эозинофилии крови до 12%, увеличение одышки, что послужило основанием для увеличения дозы преднизолона до 20 мг/сут в течение года, затем еще год – 15 мг/сут. На фоне лечения состояние больной улучшилось, исчезли клинические признаки бронхиальной обструкции, снизилась эозинофилия до 5%, СОЭ – до 15 мм/ч. Пациентка находилась под амбулаторным наблюдением пульмонолога.

Спустя 2 года после постановки диагноза в осеннее время отмечено развитие острого флеботромбоза глубоких вен правой голени, с последующей госпитализацией в хирургический стационар, при этом на введение антибактериальных препаратов вновь развилась аллергическая реакция с повышением эозинофилов в периферической крови до 18%. Для исключения тромбозов легочной артерии проведена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки – очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Исследование функции внешнего дыхания: ОФВ₁ – 86%, пиковая объемная скорость – 98%, ФЖЕЛ – 59%. Вновь потребовалось увеличение дозы СГКС до 25 мг/сут, с последующим постепенным снижением дозы до 15 мг/сут в течение 3 мес, с последующей стабилизацией общего состояния.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует пример несвоевременной постановки диагноза и неадекватной терапии ЭГПА (синдрома Черджа–Стросс). Детальный анализ анамнеза и клинической картины заболевания у представленной пациентки к моменту установления диагноза позволяет выявить большинство из проявлений ЭГПА. Прослеживается стадийность развития и течения заболевания:

- 1) первая стадия – продромальный период в течение около 10 лет (БА, аллергический ринит, плохо контролируемые средними и высокими ИГКС и топическими назальными стероидами);
- 2) вторая стадия (эозинофильных инфильтратов) – возникновение эозинофилии в периферической крови, наличие ANCA;
- 3) третья стадия болезни (системный васкулит) – неконтролируемая БА, признаки системного васкулита и нейропатии, подтвержденные данными биопсии кожного лоскута.

После установления правильного диагноза назначена адекватная терапия СГКС, что имело быстрый положительный эффект с развитием стойкой ремиссии основного заболевания.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности диагностики ЭГПА (синдрома Черджа–

Стросс) в первичном звене здравоохранения, необходимость проведения детального анализа проявлений бронхообструктивного синдрома, если ситуация не поддается лечению с использованием стандартных схем терапии – недостаточная эффективность современных схем лечения БА (ИГКС+ДДБА), при эффекте от СГКС.

При наличии нетипичной клинической картины заболевания и отсутствии эффекта от общепринятой терапии врачу целесообразно помнить о достаточно большой группе системных васкулитов с разнообразными клиническими проявлениями и грамотно проводить дифференциальную диагностику с использованием современных методов для установления истинной природы патологического процесса.

Авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

Литература/References

1. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических синдромов и симптомов. Новокузнецк: Полиграфист, 2016. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh pul'monologicheskikh sindromov i simptomov. Novokuznetsk: Poligrafist, 2016. [in Russian]
2. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни органов дыхания. СПб.: СпецЛит, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Bolezni organov dykhanii. SPb.: SpetsLit, 2013. [in Russian]
3. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094–100.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (2): 187–92.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (1): 1–11.
6. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17 (5): 603–6.
7. The EGPA Consensus Task Force's first recommendations for EGPA diagnosis and individualised patient management. URL: <http://ow.ly/RZ3Sw>
8. Groh M, Pagnoux C, Baldini C et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015; 26 (7): 545–53.
9. Моисеев С.В., Новиков П.И., Загвоздкина Е.С. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга–Страусс): рекомендации по диагностике и лечению. *Клин. фармакология и терапия*. 2016; 3: 73–8. / Moiseev S.V., Novikov P.I., Zagvozdina E.S. Eozinofil'nyi granulematoz s poliangiitom (Cherga–Strauss): rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2016; 3: 73–8. [in Russian]
10. Бекетова Т.В., Волков М.Ю. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – 2015. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (2): 129–37. / Beketova T.V., Volkov M.Yu. Mezhduнародnye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu eozinofil'nogo granulematosa s poliangiitom – 2015. *Nauchno-prakticheskaia revmatologiya*. 2016; 54 (2): 129–37. [in Russian]
11. Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Gorynski P et al. Hospital Morbidity Database for Epidemiological Studies on Churg–Strauss Syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017; 980: 19–25.
12. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalence of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg–Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004; 51 (1): 92–9.
13. Kahn JE, Bletry O, Guillevin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 863–82.
14. Sinico RA, Bottero P. Churg–Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 355–66.
15. Pagnoux Ch, Guillevin L. Churg–Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 21–8.
16. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367 (3): 214–23.
17. Моисеев С.В., Семенкова Е.Н., Новиков П.И. Актуальная номенклатура системных васкулитов – рекомендации международной консенсусной конференции (Чапел–Хилл, 2012). *Клин. нефрология*. 2012; 2: 41–6. / Moiseev S.V., Semenкова E.N., Novikov P.I. Aktual'naiа nomenklatura sistemnykh vaskulitov – rekomendatsii mezhduнародnoi konsensusnoi konferentsii (Chapel–Hill, 2012). *Klin. nefrologiya*. 2012; 2: 41–6. [in Russian]
18. Жабина Е.С., Моисеев С.В., Новиков П.И., Федоров К.Е. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга–Страусс): клинические варианты, диагностика

- и лечение. *Клин. фармакология и терапия.* 2013; 5: 85–92. / Zhabina E.S., Moiseev S.V., Novikov P.I., Fedorov K.E. Eozinofil'nyi granulematoz s poliangiitom (Cherga–Strauss): klinicheskie varianty, diagnostika i lechenie. *Klin. farmakologiya i terapiya.* 2013; 5: 85–92. [in Russian]
19. Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence of definition? *Semin arthritis rheum* 1995; 25: 28–34.
 20. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, 1999. / Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.P. *Vaskulity i vaskulopatii.* Iaroslavl', 1999. [in Russian]
 21. Пульмонология. Национальное руководство. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / *Pulmonologiya. Natsional'noe rukovodstvo.* Pod red. A.G.Chuchalina. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
 22. Овчаренко С.И., Капустина В.А., Морозова Н.В. Сложности диагностики синдрома Черджа–Стросс. *Трудный пациент.* 2009. <http://t-pacient.ru/articles/6432/> / Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Morozova N.V. *Slozhnosti diagnostiki sindroma Cherdzha–Strossa.* Trudnyi pacient. 2009. <http://t-pacient.ru/articles/6432/> [in Russian]
 23. Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C et al. The Etiology, Mechanisms, and Treatment of Churg–Strauss Syndrome. *Advances in the Etiology, Pathogenesis and Pathology of Vasculitis.* L.M.Amezcu-Guerra, 2011.
 24. Мещеряков В.В., Сальникова О.А., Павлинова Е.Б. и др. Случай системного легочного васкулита (синдрома Чарга–Стросс) в детском возрасте. Мать и дитя в Кузбассе. 2006; 1: 42–4. / Meshcheryakov V.V., Sainikova O.A., Pavlinova E.B. i dr. Sluchai sistemnogo legochnogo vaskulita (sindroma Charga–Strossa) v detskom vozraste. *Mat' i ditiya v Kuzbasse.* 2006; 1: 42–4. [in Russian]
 25. Yener GO, Tekin ZE, Demirkan NÇ, Yüksel S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis without respiratory symptoms or asthma in an adolescent: case report and literature review. *Rheumatol Int* 2018; 38 (4): 697–703. DOI: 10.1007/s00296-017-3884-1
 26. Schnabel A, Csernok E, Braun J, Gross WL. Inflammatory cells and cellular activation in the lower respiratory tract in Churg–Strauss syndrome. *Thorax* 1999; 54: 771–8.
 27. Katzenstein ALA. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg–Strauss syndrome in the lung. A review. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 767–72.
 28. Hellmich B, Csernok E, Gross WL. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg–Strauss syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1051: 121–31.
 29. Schmitt WH, Csernok E, Kobayashi S et al. Churg–Strauss syndrome: serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis Rheum* 1998 Mar; 41 (3): 445–52.
 30. Reid AJ, Harrison BD, Watts RA. Churg–Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 1998; 91: 219.
 31. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A et al.; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg–Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143 (9): 632–8.
 32. Keogh KA, Specks U. Churg–Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115 (4): 284–90.
 33. Nathani N, Little MA, Kunst H et al. Churg–Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax* 2008; 63 (10): 883–8.
 34. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg–Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 65–81.
 35. Чучалин А.Г. Первичные системные и легочные васкулиты. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (21): 912–8. / Chuchalin A.G. *Pervichnye sistemnye i legochnye vaskulity.* Rus. med. zhurn. 2001; 9 (21): 912–8. [in Russian]
 36. Боруца С.А., Калинина Э.П., Аркина А.И. и др. Диагностика синдрома Чардж–Стросс в практике врача-пульмонолога. Паллиативная медицина и реабилитация. 2005; 2: 78–9. / Боруца С.А., Калинина Э.П., Аркина А.И. и др. *Диагностика синдрома Чардж–Стросс в практике врача-пульмонолога. Паллиативная медицина и реабилитация.* 2005; 2: 78–9. [in Russian]
 37. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A et al. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006; 129: 452–65.
 38. Червякова Г.А., Козлова Н.П., Фунг З.Ш. Синдром Черджа–Стросс. *Лечеб. дело.* 2007; 2: 96–9. / Chervyakova G.A., Kozlova N.P., Fung Z.Sh. *Sindrom Cherdzha–Stross.* Lecheb. delo. 2007; 2: 96–9. [in Russian]
 39. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Зубаирова П.А. Синдром Черджа–Стросс как причина рефрактерной бронхиальной астмы. *Практ. пульмонология.* 2009; 1: 42–6. / Avdeev S.N., Karchevskaia N.A., Zubairova P.A. *Sindrom Cherdzha–Stross kak prichina refrakternoi bronkhial'noi astmy.* Prakt. pulmonologiya. 2009; 1: 42–6. [in Russian]
 40. Jerrentrup A, Müller T, Mariss J, Dylla S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). *Internist (Berl)* 2017. DOI: 10.1007/s00108-017-0303-3
 41. Bodoutchian AA, Jain H, Velez T. Not All Coughs Are Asthma or Allergies: Churg–Strauss Syndrome. *J Emerg Med* 2016; 51 (3): 305–7.
 42. Zhdan VM, Kitura YM, Kitura OY et al. Churg–Strauss syndrome: a case report. *Wiad Lek* 2017; 70 (5): 992–4.
 43. Войцеховский В.В., Погребная М.В., Гоборов Н.Д. и др. Особенности диагностики и лечения синдрома Черджа–Стросс. *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* 2017; 64: 79–87. / Voitsekhovskii V.V., Pogrebnaia M.V., Goborov N.D. i dr. *Osobennosti diagnostiki i lecheniia sindroma Cherdzha–Stross.* Biul. fiziologii i patologii dykhaniia. 2017; 64: 79–87. [in Russian]
 44. Багишева Н.В. Проблема диагностики заболеваний, связанных с бронхиальной обструкцией. *Сиб. мед. журн. (Иркутск).* 2009; 8: 91–4. / Bagisheva N.V. *Problema diagnostiki zabolevanii, svyazannykh s bronkhial'noi obstruktsiei.* Sib. med. zhurn. (Irkutsk). 2009; 8: 91–4. [in Russian]
 45. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Багишева Н.В. Роль и место врача общей практики в диагностике и лечении бронхиальной астмы. *Справ. врача общей практики.* 2013; 7: 4–12. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Bagisheva N.V. *Rol' i mesto vracha obshchei praktiki v diagnostike i lechenii bronkhial'noi astmy.* Sprav. vracha obshchei praktiki. 2013; 7: 4–12. [in Russian]
 46. Трухан Д.И., Багишева Н.В. Актуальные аспекты диагностики бронхиальной астмы на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (3): 80–5. / Trukhan D.I., Bagisheva N.V. *Actual aspects of bronchial asthma diagnostics at the stage of primary health care assistance.* Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 80–5. [in Russian]
 47. Князькова И.И., Шаповалова Л.В., Корчевская А.И. Диагностика синдрома Чарга–Стросс. *Здоров'я України.* 2013; 4 (29): 32–3. / Kniazkova I.I., Shapovalova L.V., Korchevskaia A.I. *Diagnostika sindroma Charga–Strossa.* Zdorov'ia Ukraïni. 2013; 4 (29): 32–3. [in Russian]
 48. Багишева Н.В., Смургина Е.А., Дубровская И.И. и др. Аллергический ринит как фактор риска развития бронхиальной астмы. *Новые технологии в оториноларингологии.* М., 2014; с. 149–55. / Bagisheva N.V., Smurgina E.A., Dubrovskaya I.I. i dr. *Allergicheskii rinit kak faktor riska razvitiia bronkhial'noi astmy.* Novye tekhnologii v otorinolaringologii. M., 2014; s. 149–55. [in Russian]
 49. Евтушенко С.К., Винокурова О.Н., Гнилорыбов А.М., Симонян В.А. Прогрессирующая полиневропатия, обусловленная аллергическим гранулематозным васкулитом Чарга–Стросс. *Международ. неврол. журн.* 2010; 3: 24–6. / Evtushenko S.K., Vinokurova O.N., Gnilorybov A.M., Simonian V.A. *Progressiviruiushchaia polinevropatiia, obuslovlenniaia allergicheskim granulematoznym vaskulitom Charga–Strossa.* Mezhdunar. неврол. zhurn. 2010; 3: 24–6. [in Russian]
 50. Исайкин А.И., Парфенов В.А., Проноза В.В., Махнач Г.К. Полиневропатия при васкулите Черджа–Стросс. *Неврол. журн.* 2011; 6: 33–6. / Isaikin A.I., Parfenov V.A., Pronozha V.V., Makhnach G.K. *Polinevropatiia pri vaskulite Cherdzha–Stross.* Nеврол. zhurn. 2011; 6: 33–6. [in Russian]
 51. Савчук Е.А., Петров А.В., Иошина Н.Н. и др. Неврологические осложнения эозинофильного васкулита (клинический случай). *Крымский терапевт. журн.* 2015; 3 (26): 69–73. / Savchuk E.A., Petrov A.V., Ioshina N.N. i dr. *Nevrologicheskie oslozhneniia eozinofil'nogo vaskulita (klinicheskii sluchai).* Krymskii terapevt. zhurn. 2015; 3 (26): 69–73. [in Russian]
 52. Гиляров М.Ю., Беликова Л.П., Шукин И.А. и др. Неврологические расстройства при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (Синдром Черджа–Стросс). *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2016; 10: 93–102. / Gilyarov M.Yu., Belikova L.P., Shchukin I.A. i dr. *Nevrologicheskie rasstroistva pri eozinofil'nom granulematoze s poliangiitom (Sindrom Cherdzha–Strossa).* Zhurn. неврологии i psikiatrii im. S.S.Kor-sakova. 2016; 10: 93–102. [in Russian]
 53. Najmi S, Ghareaghaji-Zare A, Ghazanfari-Amlashi S. Churg–Strauss syndrome: A case report. *Iran J Neurol* 2017; 16 (3): 159–61.
 54. Семенкова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г. Клинические аспекты синдрома гиперэозинофилии. *Клин. медицина.* 2004; 2: 28–31. / Semenkov E.N., Moiseev S.V., Namestnikova O.G. *Klinicheskie aspekty sindroma gipereozinofilii.* Klin. meditsina. 2004; 2: 28–31. [in Russian]
 55. Третьякова О.С. Синдром Чардж–Стросс: кардиоваскулярные аспекты. *Таврический медико-биологический вестн.* 2008; 2 (42): 100. / Tretiakova O.S. *Sindrom Chardzh–Strossa: kardiovaskuliarnye aspekty.* Tavricheskii mediko-biologicheskii vestn. 2008; 2 (42): 100. [in Russian]
 56. Коган Е.А., Стрижаков Л.А., Наместникова О.Г. и др. Поражение сердца при синдроме Чург–Стросс. *Арх. патологии.* 2009; 2: 29–32. / Kogan E.A., Strizhakov L.A., Namestnikova O.G. i dr. *Porazhenie serdtsa pri sindrome Churg–Strauss.* Arkh. patologii. 2009; 2: 29–32. [in Russian]
 57. Levine AB, Kalliolias G, Heaney M. Churg–strauss syndrome with eosinophilic myocarditis: a clinical pathology conference held by the division of rheumatology at hospital for special surgery. *Hss J* 2012; 8: 313–9.
 58. Sharpley FA. Missing the beat: arrhythmia as a presenting feature of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: bcr2013203413.

59. Енисеева Е.С., Гуртова Г.П., Кания О.В., Стефаненкова А.А. Поражение сердца при синдроме Чарджа–Стросса. *Acta Biomedica Sci* 2016; 6: 210–3. / Eniseeva E.S., Gurtova G.P., Kania O.V., Stefanenkova A.A. Porazhenie serdtsa pri sindrome Cherdzha–Stross. *Acta Biomedica Sci* 2016; 6: 210–3. [in Russian]
60. Qiao L, Gao D. A case report and literature review of Churg–Strauss syndrome presenting with myocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (51): e5080.
61. Bluett R, McDonnell D, O'Dowling C, Vaughan C. Eosinophilic myocarditis as a first presentation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). *BMJ Case Rep* 2017; 2017: bcr-2017-221227.
62. Setoguchi M, Okishige K, Sugiyama K. Sudden cardiac death associated with Churg–Strauss syndrome. *Circ J* 2009; 73: 2355–9.
63. Cereda AF, Pedrotti P, De Capitani L. Comprehensive evaluation of cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) with cardiac magnetic resonance. *Eur J Intern Med* 2017; 39: 51–6.
64. Kawakami T, Soma Y, Kawasaki K et al. Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg–Strauss syndrome. *Arch Dermatol* 2005; 141 (7): 873–8.
65. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg–Strauss syndrome. *Chest* 1995; 108 (2): 320–3.
66. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M et al. Churg–Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78 (1): 26–37.
67. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U et al. Renal involvement in Churg–Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (5): 770–9.
68. Тюрин В.П., Мезенова Т.В., Кирюхина Н.А. Синдром Чарга–Стросс, дебютировавший лимфоаденопатией средостения. <http://www.pirogov-center.ru/specialist/clinical-supervision/detail.php?ID=690> / Tiurin V.P., Mezenova T.V., Kiriukhina N.A. Sindrom Charga–Strossa, debiutirovavshii limfadenopatiei sredosteniia. <http://www.pirogov-center.ru/specialist/clinical-supervision/detail.php?ID=690> [in Russian]
69. Виноградов Д.Л., Виноградова Ю.Е. Синдром Чардж–Стросс в сочетании с аутоиммунной тромбоцитопенией. 20 лет наблюдения. *Арх. внутренней медицины*. 2015; 4: 69–72. / Vinogradov D.L., Vinogradova Ju.E. Sindrom Chardzh–Strossa v sochetanii s autoimmunnoi trombocitopeniei. 20 let nabliudeniia. *Arkh. vnutrennei meditsiny*. 2015; 4: 69–72. [in Russian]
70. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75 (1): 17–28.
71. Grau RG. Churg–Strauss syndrome: 2005–2008 update. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10 (6): 453–8.
72. Ratzinger G, Zankl J, Eisendle K, Zelger B. Eosinophilic leukocytoclastic vasculitis – a spectrum ranging from Wells' syndrome to Churg–Strauss syndrome? *Eur J Dermatol* 2014; 24 (5): 603–10.
73. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg–Strauss syndrome). *J Autoimmun* 2014; 48–9: 99–103.
74. Yano T, Ishimura S, Furukawa T. Cardiac tamponade leading to the diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome): a case report and review of the literature. *Heart Vessels* 2015; 30: 841–4.
75. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A et al. Churg–Strauss syndrome. *Autoimmun Rev* 2015; 14 (4): 341–8.
76. Cottin V, Bel E, Bottero P et al. Pathophysiology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Rev Med Interne* 2016; 37 (5): 337–42.
77. Groh M, Pagnoux C, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg–Strauss syndrome): where are we now? *Eur Respir J* 2015; 46 (5): 1255–8.
78. Bonniaud P, Prévot G, Hirschi S, et al.; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM^{OP}). Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Autoimmun Rev* 2017; 16 (1): 1–9.
79. Овчаренко С.И., Капустина В.А., Морозова Н.В. Сложности диагностики синдрома Чарджа–Стросс. Трудный пациент. 2009. <http://t-pacient.ru/articles/6432> / Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Morozova N.V. Slozhnosti diagnostiki sindroma Cherdzha–Strossa. *Trudnyi patsient*. 2009. <http://t-pacient.ru/articles/6432> [in Russian]
80. Николаева С.С., Енисеева Е.С., Тигунцева О.Д., Растомпахова Т.А. Синдром Чарга–Стросс в терапевтической практике. *Сибирский мед. журн.* 2010; 1: 128–30. / Nikolaeva S.S., Eniseeva E.S., Tiguntseva O.D., Rastompakhova T.A. Sindrom Charga–Strossa v terapevticheskoi praktike. *Sibirskii med. zhurn.* 2010; 1: 128–30. [in Russian]
81. Адашева Т.В., Нестеренко О.И., Задонченко В.С. и др. Клинический случай синдрома Чарджа–Стросс: трудности диагностики, терапевтическая тактика. *Арх. внутренней медицины*. 2016; 5 (31): 63–9. / Adasheva T.V., Nesterenko O.I., Zadionchenko V.S. i dr. Klinicheskii sluchai sindroma Chardzha–Stross: trudnosti diagnostiki, terapevticheskaia taktika. *Arkh. vnutrennei meditsiny*. 2016; 5 (31): 63–9. [in Russian]
82. Козырев О., Базина И., Павлова М. и др. Сложности диагностики эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в терапевтической практике. *Врач*. 2016. 4: 39–41. / Kozyrev O., Bazina I., Pavlova M. i dr. Slozhnosti diagnostiki eozinofil'nogo granulematosa s poliangiitom v terapevticheskoi praktike. *Vrach*. 2016. 4: 39–41. [in Russian]
83. Багишева Н.В., Трухан Д.И., Моисеева М.В. Дифференциальный диагноз бронхообструктивного синдрома: в фокусе эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чург–Стросса). *Терапия*. 2018; 1 (19): 54–62. / Bagisheva N.V., Trukhan D.I., Moiseeva M.V. Differentsial'nyi diagnoz bronkhobstruktivnogo sindroma: v fokuse eozinofil'nyi granulematoz s poliangiitom (sindrom Churg–Strauss). *Terapiia*. 2018; 1 (19): 54–62. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Багишева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: ppi100@mail.ru

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Викторова Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vic-inna@mail.ru

Алексеев Валентина Андреевна – зав. отд-нием аллергологии и иммунологии БУЗОО ГП №12. E-mail: vaddi@mail.ru

Конonenko Анна Юрьевна – врач-пульмонолог БУЗОО ГКБ №1. E-mail: ogkb-1@mail.ru

Николаева Наталья Юрьевна – клин. ординатор каф. педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ

Взаимосвязи компонентов JAK/STAT- и MAPK/SAPK-сигнальных путей, а также NF-κB и содержания в мононуклеарных клетках цельной крови тиоредоксинредуктазы в постклиническую стадию внебольничной пневмонии

С.С.Бондарь¹, И.В.Терехов², В.С.Никифоров², В.К.Парфенюк³, Н.В.Бондарь⁴

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет». 300012, Россия, Тула, пр. Ленина, д. 92;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112;

⁴ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С.Тургенева». 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, д. 95

✉trft@mail.ru

В исследовании обсуждается взаимосвязь содержания в мононуклеарных клетках (МНК) периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии (ВП) отдельных компонентов MAPK/SAPK- и JAK/STAT-сигнальных путей, ядерного фактора транскрипции NF-κB, а также тиоредоксинредуктазы (ТРР). Методом иммуноферментного анализа в МНК определяли содержание и уровень фосфорилирования сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции STAT3, STAT5A, STAT6, ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-κB (IκBα), стресс-активируемых протеинкиназ JNK, ERK, митогенактивируемой протеинкиназы p38, уровень субъединицы p65 ядерного фактора транскрипции NF-κB. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что стадия реконвалесценции ВП характеризуется дефицитом антиоксидантной защиты, проявляющейся снижением концентрации в супернатанте антиоксидантов на 6,7% ($p=0,051$), несмотря на имеющее место повышение уровня в МНК ТРР на 16,3% ($p=0,028$). Указанное обстоятельство свидетельствует о необходимости коррекции состояния антиоксидантной защиты у пациентов, перенесших ВП. Проведенный анализ выявил достоверную связь уровня ТРР и STAT5A, а также содержания p65 и STAT6, характеризующуюся положительной корреляцией с указанными факторами.

Ключевые слова: тиоредоксинредуктаза, STAT5A, p38, пневмония, антиоксиданты.

Для цитирования: Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. и др. Взаимосвязи компонентов JAK/STAT- и MAPK/SAPK-сигнальных путей, а также NF-κB и содержания в мононуклеарных клетках цельной крови тиоредоксинредуктазы в постклиническую стадию внебольничной пневмонии. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 61–65. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180091

Journal Article

The relationship of JAK/STAT and MAPK/SAPK signaling pathways, NF-κB and content in the mononuclear cells of whole blood thioredoxins in the post-clinical stage of community-acquired pneumonia

S.S.Bondar¹, I.V.Terekhov², V.S.Nikiforov², V.K.Parfenyuk³, N.V.Bondar⁴

¹Tula State University. 300012, Russian Federation, Tula, pr. Lenina, d. 92;

²I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

³V.I.Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112;

⁴I.S.Turgenev Orel State University. 302026, Russian Federation, Orel, ul. Komsomolskaya, d. 95

trft@mail.ru

Abstract

The study discusses the relationship between the content of mononuclear cells in peripheral blood (MNC) of the MAPK/SAPK and JAK/STAT-signaling pathways, nuclear transcription factor NF-κB, and thioredoxin reductase. The content and level of phosphorylation of signal transducers and transcription activators STAT3, STAT5A, STAT6, nuclear transcription factor NF-κB (IκBα), stress-activated protein kinases JNK, ERK, mitogen-activated protein kinase p38, the level of nuclear transcription factor NF-κB subunit p65 were determined by enzyme immunoassay in MNCs. The results of the study indicate that the stage of reconvalescence of VP is characterized by a deficiency of antioxidant protection, manifested by a decrease in the concentration of antioxidants by 6.7% ($p=0.051$), despite the existing increase in the level of MNC thioredoxin reductase by 16.3% ($p=0.028$). This fact indicates the need for correction of the state of AOSIS in patients who have undergone EAP. The analysis revealed a significant relationship between the level of TR and STAT5A, as well as the content of P65 and STAT6, characterized by a positive correlation with these factors.

Key words: thioredoxins, STAT5A, p38, pneumonia, antioxidants.

For citation: Bondar S.S., Terekhov I.V., Nikiforov V.S. et al. The relationship of JAK/STAT and MAPK/SAPK signaling pathways, NF-κB and content in the mononuclear cells of whole blood thioredoxins in the post-clinical stage of community-acquired pneumonia. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 61–65. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180091

Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) во многом определяет активность процессов саногенеза, при этом дефицит антиоксидантов либо снижение активности ферментов АОЗ приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ), что сопровождается нарушением структуры и функции мембран, активацией процессов апоптоза, сохранением провоспалительной активации иммунокомпетентных клеток [1, 2]. Усиление ПОЛ наблюдается в острую фазу воспаления, что тесно связано с активацией MAPK/SAPK-сигнального пути, в частности терминальных протеинкиназ p38 и JNK [1]. Вместе с тем ПОЛ играет важную физиологическую роль, регулируя процесс биосинтеза простагландинов, лейкотриенов, тромбоксана. При этом баланс АОЗ/ПОЛ поддерживается за счет функционирования специфических ферментов, катализирующих расщепление активных форм кислорода (АФК), в числе которых супероксиддисмутаза, каталаза, тиоредоксин (ТР), тиоредоксинредуктаза (ТРР).

В настоящее время хорошо известна роль молекулярной системы ТР/ТРР в регуляции гемопоэза, поддержании жизнеспособности кардиомиоцитов и эндотелия [1, 3]. Вместе с тем нарушение баланса в данной системе приводит к изменению функциональной активности редокс-чувствительных молекул, включая фосфатазы PTEN, протеинкиназу ASK и др., с активацией соответствующих процессов, в числе которых апоптоз и повышение продукции провоспалительных медиаторов [2]. При этом редоксзависимая модификация внутриклеточных фосфатаз, являющихся регуляторами сигнальных путей, в том числе РТР1В, способствует изменению клеточной реактивности в отношении цитокинов [4]. Кроме этого, способствуя восстановлению цистеина в молекуле протеинкиназы p38, подвергшейся воздействию АФК, ТРР модулирует провоспалительную и проапоптотическую активность данного сигнального пути, регулируя тем самым процессы саногенеза [5].

Установлено влияние ТР на функциональную активность Т-лимфоцитов, в частности возможность регуляции продукции интерлейкина (ИЛ)-4, интерферона- γ за счет модуляции состояния ПОЛ/АОЗ [6, 7]. При этом ТР осуществляет прямое модулирующее влияние в отношении ядерного фактора транскрипции NF- κ B за счет восстановления дисульфидных связей в димерах p50 и усиления ДНК-связывающих свойств транскрипционного фактора [8]. В системе ТР/ТРР фермент ТРР играет ключевую роль, восстанавливая окисленные SH-группы ТР, возвращая ферменту его каталитическую активность. Вместе с тем ТРР обладает способностью напрямую восстанавливать многие субстраты, в том числе гидроперекиси липидов, перекись водорода, дегидроаскорбиновую и липоевую кислоты, восстанавливая таким образом антиоксидантную активность витамина С [2].

Известно, что инфекционно-воспалительный процесс сопровождается существенным изменением баланса ПОЛ/АОЗ, который, как правило, полностью не восстанавливается при разрешении острых проявлений, сохраняясь длительное время, препятствуя разрешению клинических проявлений инфекции [9, 10]. Вместе с тем, несмотря на важность данного вопроса, взаимосвязи между компонентами, определяющими АОЗ, и компонентами сигнальных путей в настоящее время исследованы недостаточно полно, в связи с чем целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи компонентов MAPK/SAPK- и JAK/STAT-сигнальных путей с содержанием в мононуклеарных клетках (МНК) цельной крови рекомвалесцентных пневмонии ТРР.

Материалы и методы

Материалом для исследования служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены. В основную (опытную) группу входили 30 пациентов

мужского пола (средний возраст – 26±5,2 года) с бактериальной внебольничной пневмонией нетяжелого течения (60–65 баллов по шкале PORT) на 15–17-е сутки заболевания (непосредственно перед выпиской из клиники). Контрольную группу составили 15 практически здоровых доноров крови в возрасте 20–37 лет (средний возраст – 27±6 лет).

Диагноз пневмонии верифицирован в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, при этом критериями включения пациентов в исследование являлись: рентгенологическая верификация инфильтративных изменений в легких, односторонний сегментарный характер инфильтративных изменений, бактериологическая верификация грамположительных микроорганизмов, являющихся типичными возбудителями пневмонии (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), а также *Mycoplasma pneumoniae*, неосложненное течение заболевания, положительный эффект проводимой терапии (уменьшение объема инфильтративных изменений не менее чем на 2/3 от исходного уровня к моменту выписки из стационара). Все пациенты получали парентеральную антибиотикотерапию цефалоспорином III поколения (цефотаксим) в среднесуточной дозировке 2 г либо кларитромицином в среднесуточной дозе 1 г, нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапевтическое лечение.

Проведение клинического исследования было одобрено ученым советом и локальным этическим комитетом медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ (протокол №2 от 01.09.2014). Все пациенты и доноры подписывали информированное согласие.

В работе использовали наборы для культивирования и митогенной стимуляции клеток цельной крови Цитокин-Стимул-Бест (ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск); 1 мл цельной крови в стерильных условиях вносили во флакон, содержащий 4 мл поддерживающей среды DMEM, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и L-глутамин (0,6 мг/мл). Все образцы крови помещали в термостат (37°C) и инкубировали в течение 24 ч. После инкубации из флаконов с образцами крови забирали 1 мл супернатанта для определения общей антиоксидантной активности с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Для получения фракции МНК 4 мл клеточной суспензии наслаивали на раствор фиколла-верографина ($p=1,077$; «МедБиоСпектр», Россия) с последующим центрифугированием при 5000 об/мин в течение 30 мин. Выделенные МНК дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере и 1 мл клеточной суспензии, содержащей 5×10^6 клеток, лизировали, используя раствор следующего состава (Sigma-Aldrich, США): 10 mM Tris, pH 7,4; 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, 2 mM Na_3VO_4 , 1% Triton X-100, 10% глицерола, 0,1% SDS, 0,5% деоксохлората, 1 mM PMSF (матричный 0,3 M раствор в DMSO). В лизирующий раствор добавляли (ex tempore) 1% коктейля ингибитора протеаз (Sigma-Aldrich, США), выдерживали на льду (при температуре 4–50°C) в течение 15 мин, аликвотировали и замораживали при -760°C.

В полученных лизатах методом ИФА оценивали содержание (нг/мл) сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции STAT3, STAT5A, STAT6, стрессактивируемой протеинкиназы JNK изоформ 1 и 2 (JNK1/2), киназы экстраклеточного роста изоформ 1 и 2 (ERK1/2), митогенактивируемой протеинкиназы p38, ингибитора ядерного фактора транскрипции NF- κ B (I κ B α) и уровень субъединицы p65 ядерного фактора транскрипции NF- κ B. Также определяли уровень фосфорилирования (ед/нг) по серину в положении 32 [pS32] ингибитора ядерного фактора транскрипции NF- κ B (I κ B α), уровень фосфорилирования по треонину/тирозину в положении 180/182 [pT/180/Y182] митогенактивируемой протеинкиназы p38, уровень фосфорилирования по треонину/тирозину в положении 183/185 стресс-

Таблица 1. Уровень исследованных показателей в группах

| Фактор | Контрольная группа | | | | Основная группа | | | |
|---------------------------------|--------------------|------|------|------|-----------------|------|------|------|
| | χ | 25% | Me | 75% | χ | 25% | Me | 75% |
| STAT3, нг/мл | 3,86 | 3,5 | 3,85 | 4,22 | 3,83 | 3,35 | 3,58 | 4,42 |
| STAT3, ед/нг | 0,99 | 0,82 | 0,99 | 1,17 | 0,91 | 0,67 | 1,0 | 1,11 |
| STAT5A, нг/мл | 3,63 | 3,24 | 3,64 | 4,03 | 4,33 | 3,84 | 4,22 | 5,11 |
| STAT5A, ед/нг | 0,81 | 0,78 | 0,81 | 0,84 | 0,65 | 0,56 | 0,66 | 0,72 |
| STAT6, нг/мл | 1,29 | 1,23 | 1,28 | 1,36 | 1,86 | 1,48 | 2,05 | 2,19 |
| STAT6, ед/нг | 2,32 | 2,3 | 2,31 | 2,34 | 1,83 | 1,34 | 1,68 | 2,03 |
| JNK1/2, нг/мл | 1,61 | 1,5 | 1,61 | 1,72 | 1,96 | 1,6 | 1,85 | 2,25 |
| JNK1/2, ед/нг | 1,03 | 1,03 | 1,03 | 1,03 | 0,89 | 0,66 | 0,83 | 1,12 |
| ERK1/2, нг/мл | 1,43 | 1,35 | 1,43 | 1,51 | 1,42 | 1,18 | 1,36 | 1,54 |
| ERK1/2, ед/нг | 2,25 | 2,06 | 2,25 | 2,44 | 2,44 | 2,01 | 2,19 | 2,69 |
| p38, нг/мл | 2,27 | 2,19 | 2,27 | 2,35 | 2,49 | 2,16 | 2,59 | 2,75 |
| p38, ед/нг | 0,18 | 0,16 | 0,19 | 0,2 | 0,16 | 0,13 | 0,16 | 0,19 |
| p65, нг/мл | 1,11 | 1,07 | 1,12 | 1,14 | 1,53 | 1,22 | 1,51 | 1,77 |
| IkBα, нг/мл | 2,44 | 2,41 | 2,44 | 2,49 | 3,27 | 2,53 | 3,14 | 3,9 |
| IkBα, ед/нг | 0,5 | 0,45 | 0,51 | 0,55 | 0,28 | 0,2 | 0,26 | 0,3 |
| TRP, нг/мл | 1,35 | 0,99 | 1,36 | 1,71 | 1,57 | 1,28 | 1,52 | 1,76 |
| Антиоксидантный статус, ммоль/л | 1,64 | 1,62 | 1,64 | 1,68 | 1,53 | 1,45 | 1,53 | 1,6 |

активируемой протеинкиназы JNK1/2 [pY183/T185], уровень фосфорилирования по тирозину/треонину в положении 202/204 киназы экстраклеточного роста ERK1/2 [pT202/Y204]. Кроме того, оценивали степень фосфорилирования по тирозину в положении 705 сигнального трансдуктора и активатора транскрипции STAT3, по тирозину в положении 694 – STAT5A и по тирозину в положении 641 – STAT6.

ИФА проводили на анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия). Для определения исследуемых факторов в лизатах МНК использовали наборы реактивов Thermo Fisher Scientific, США; Cusabio Biotech, Китай; Panomix, США; Bender Medsystems, Австрия; Cloud-Clone, США; IBL, Германия.

Подсчет клеток и анализ их жизнеспособности выполняли на счетчике клеток TC20 (Bio-Rad, США). Жизнеспособность выделенных клеток превышала 90%.

Статистическую обработку осуществляли с применением программы Statistica 7.0. Результаты исследования представлены в виде: медиана выборки; 25 и 75-й проценти (25, 75%). Статистическую значимость (*p*) межгрупповых различий в несвязанных выборках оценивали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни, в связанных – с использованием *T*-критерия Уилкоксона. Взаимосвязи между исследуемыми факторами оценивали методом линейного регрессионного анализа.

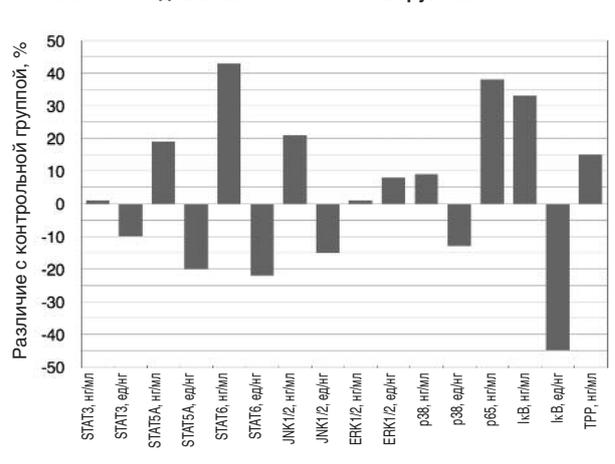
Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Анализ результатов исследования показал, что у реконвалесцентов ВП имеет место дефицит АОЗ, проявляющийся снижением концентрации в супернатанте антиоксидантов на 6,7% (*p*=0,051), сочетающийся с повышением в МНК содержания TRP на 16,3% (*p*=0,028). Средние значения межгрупповых различий представлены на рисунке.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о статистически значимом повышении в МНК у реконвалесцентов ВП содержания STAT5A (*p*<0,0001), STAT6 (*p*=0,0002), p38 (*p*=0,0002), p65 (*p*=0,06), IkBα (*p*<0,0001). При этом имело место снижение фосфорилирования STAT5A (*p*<0,0001), STAT3 (*p*<0,0001), STAT6 (*p*<0,0001), JNK (*p*<0,0001), IkBα (*p*<0,0001). Таким обра-

Различие исследованных показателей в группах.



зом, у реконвалесцентов ВП имеет место угнетение фосфорилирования компонентов MAPK/SAPK- и JAK/STAT-сигнальных путей при их достаточном содержании в МНК, сопровождающееся уменьшением антиоксидантного статуса клеточного супернатанта. Снижение уровня фосфорилирования IkBα при повышении содержания субъединицы p65 позволяет говорить о формировании тенденции к инактивации и подавлению транскрипции генов, контролируемых NF-κB.

Зафиксированные изменения могут рассматриваться как дисрегуляторные проявления патологического процесса, определяющиеся угнетением транскрипции рецепторных сигналов в МНК. Повышение уровня TRP на фоне снижения концентрации антиоксидантов может оцениваться как дезадаптивное проявление, определяющееся истощением пула антиоксидантов, включая значительное число окисленных соединений, в том числе окисленных SH-групп белков, образующихся в ходе воспалительного процесса. В этих условиях угнетение фосфорилирования рассматриваемых внутриклеточных регуляторов также может являться следствием дефицита тиолов [1, 5, 11]. Кроме того, АФК в условиях дефицита факторов АОЗ, окисляя SH-группы, препятствуют трансактивирующему

| Фактор | β | m_{β} | B | m_B | t | p |
|-------------------|---------|-------------|-------|-------|------|---------|
| STAT5A | 0,65 | 0,14 | 0,24 | 0,05 | 4,5 | 0,00004 |
| p65 | 0,26 | 0,11 | 0,26 | 0,11 | 2,3 | 0,023 |
| p38 [pT/180/Y182] | -0,19 | 0,08 | -1,83 | 0,74 | -2,5 | 0,017 |
| STAT6 | 0,27 | 0,12 | 0,23 | 0,10 | 2,2 | 0,032 |
| IкВ | 0,13 | 0,09 | 0,06 | 0,04 | 1,5 | 0,14 |
| JNK1/2 | -0,14 | 0,11 | -0,11 | 0,09 | -1,2 | 0,22 |
| STAT6 | 0,08 | 0,07 | 0,07 | 0,06 | 1,2 | 0,24 |
| IкВ [pS32] | -0,07 | 0,06 | -0,38 | 0,32 | -1,2 | 0,24 |

Примечание. B – регрессионный коэффициент; β – стандартизированный регрессионный коэффициент; m_{β} – стандартная ошибка оценки регрессионного коэффициента; m_B – стандартная ошибка оценки стандартизированного регрессионного коэффициента; t – значение T-критерия для включенного в модель фактора; p – уровень значимости T-критерия.

| Фактор | Частная корреляция, r | Получастная корреляция, r | Коэффициент детерминации, R ² |
|-------------------|-----------------------|---------------------------|--|
| STAT5A | 0,53 | 0,1 | 0,98 |
| p65 | 0,31 | 0,05 | 0,96 |
| p38 [pT/180/Y182] | -0,32 | -0,05 | 0,92 |
| STAT6 | 0,29 | 0,05 | 0,97 |

действию STAT-факторов, затрудняя их димеризацию. Таким образом, уровень TRP может являться маркером дисфункции системы ПОЛ/АОЗ у реконвалесцентов ВП.

Исследование характера взаимосвязи между компонентами сигнальных путей и TRP проведено методом линейного регрессионного анализа с пошаговым включением факторов в регрессионную модель. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что коэффициент корреляции регрессионного уравнения (R), отражающий силу связи показателя TRP с комбинацией факторов, включенных в модель, составил 0,99, коэффициент детерминации, определяющий долю изменчивости значений TRP, объясняемую полученной математической моделью (R²), составил 0,98 (скорректированный коэффициент детерминации – 0,97), указывая на высокую степень влияния исследуемых показателей на уровень TRP. Модель характеризуется статистической значимостью, на что также указывает значение F-критерия (F=266,5; p<0,0000), и низкой корреляцией остатков (коэффициент Дарбина–Уотсона равен 1,5; коэффициент линейной корреляции остатков – 0,21). Стандартная ошибка оценки модели – 0,26 ед.

Анализ полученных результатов, в частности стандартизированных коэффициентов корреляции, позволяет говорить о том, что наиболее значимый вклад в изменение уровня TRP вносит протеин STAT5A, под влиянием которого имеет место повышение содержания в клетке исследуемого фермента. Существенно менее значимо влияние на данный показатель STAT6 и p65. Содержание IкВ, а также уровень фосфорилирования STAT6 не отличаются статистически значимым характером взаимосвязи с уровнем TRP. Отрицательное влияние на TRP оказывают фосфорилированная форма p38 и IкВ, а также JNK1/2, при этом влияние двух последних факторов на концентрацию TRP не достигает статистической значимости. Различия стандартизированных регрессионных коэффициентов для STAT5A и p38 позволяют оценить различия в степени их влияния на уровень TRP, что соотносится как 3,4:1.

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о статистически значимых взаимосвязях TRP с содержанием в МНК STAT5A, STAT6, p65, IкВ, а также уровнем фосфорилирования протеинкиназы p38.

Анализ корреляций указанных факторов (частных корреляций), отличающихся статистически значимым характером связи и TRP, представлен в табл. 3.

Анализ частных корреляций свидетельствует о том, что STAT5A и TRP отличаются наиболее тесной взаимосвязью друг с другом, носящей умеренный положительный характер. Слабой положительной связью также характеризуется взаимосвязь TRP с уровнем p65 и STAT6. Слабое отрицательное влияние на содержание в МНК TRP оказывает фосфорилированная форма p38. Низкое значение получастной корреляции для всех включенных в модель факторов указывает на то, что каждый из включенных факторов отличаются уникальным вкладом в изменчивость TRP, который не может быть объяснен влиянием других показателей.

Обсуждение результатов

Постклиническая фаза ВП протекает на фоне снижения фосфорилирования компонентов JAK/STAT, в особенности STAT5A и STAT6, и MAPK/SAPK-сигнального пути (включая терминальные протеинкиназы p38 и JNK), сопровождающаяся при этом угнетением активности ядерного фактора транскрипции NF-кВ, что позволяет говорить о дисфункции сигнальных путей и снижении чувствительности МНК к воздействию цитокинов. На этом фоне отмечается дефицит антиоксидантов, включая тиоловые соединения, наблюдаемый при сравнительно высоком уровне TRP. Указанное обстоятельство может объясняться дефицитом в организме обследованных таких микроэлементов, как селен, необходимых для эффективной работы ферментов АОЗ. При этом указанные изменения позволяют говорить о дисрегуляции системы АОЗ/ПОЛ у данных больных, что, очевидно, требует соответствующей коррекции [12].

В настоящем исследовании выявлена положительная взаимосвязь между уровнем сигнального трансдуктора, активатора транскрипции STAT5A и содержанием в МНК TRP. Менее сильная взаимосвязь выявлена между TRP и p65, а также STAT6, при этом установлена обратная зависимость между содержанием фосфорилированной формы протеинкиназы p38 и TRP. Положительный характер взаимосвязи TRP с указанными факторами, с одной стороны, отражает роль данных компонентов внутриклеточной сиг-

нализации в АОЗ, а с другой – позволяет говорить о том, что система ТР/ТРР участвует в регуляции молекулярных механизмов сигналинга цитокинов, в том числе ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-7, ИЛ-4, эритропоэтина и тромбопоэтина, а также других факторов, принимая участие в регуляции пролиферации и дифференцировке гемопоэтических клеток, включая иммунокомпетентные [2, 3, 6]. Учитывая способность ТРР восстанавливать активность редокс-чувствительных фосфатаз, в частности РТРВ, вовлеченных в регуляцию JAK/STAT-сигнального пути, молекулярным механизмом такого влияния может стать модуляция функциональной активности факторов транскрипции STAT3 и STAT5 [13].

В свою очередь, негативная взаимосвязь уровня фосфорилирования р38 и ТРР позволяет говорить о том, что ТРР является одним из компонентов стресс-лимитирующих механизмов, ограничивающих активность MAPK/SAPK-сигнального пути, обеспечивая при этом противовоспалительное действие и ограничение процессов апоптоза инициированных АФК [4, 5, 14, 15].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о взаимосвязи MAPK/SAPK- и JAK/STAT-сигнальных путей с уровнем ТРР, отличающихся противоположным влиянием регулятора тиолового обмена на исследованные внутриклеточные молекулярные механизмы трансдукции рецепторных сигналов.

Выводы

1. Стадия реконвалесценции ВП характеризуется дефицитом АОЗ, проявляющейся снижением концентрации в супернатанте антиоксидантов на 6,7% ($p=0,051$), несмотря на имеющееся место повышение уровня в МНК ТРР на 16,3% ($p=0,028$). Указанное обстоятельство свидетельствует о целесообразности коррекции АОЗ у пациентов, перенесших ВП.
2. Дефицит антиоксидантов у реконвалесцентов ВП ассоциирован с повышением в МНК содержания STAT5A ($p<0,0001$), STAT6 ($p=0,0002$), р38 ($p=0,0002$), р65 ($p=0,06$) и ИкВ α ($p<0,0001$) и одновременным снижением уровня фосфорилирования STAT5A ($p<0,0001$), STAT3 ($p<0,0001$), STAT6 ($p<0,0001$), JNK ($p<0,0001$), Ик γ В α ($p<0,0001$), отражая дефицит активности данных факторов.
3. Проведенный анализ выявил достоверную связь уровня ТРР и STAT5A, а также р65 и STAT6, характеризующуюся положительной корреляцией. Указанное обстоятельство свидетельствует о модулирующем влиянии ТРР на молекулярные механизмы сигналинга цитокинов, в том числе ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-7, ИЛ-4, эритропоэтина и т.п. Отрицательная взаимосвязь ТРР с фосфорилированием протеинкиназы р38 указывает на участие ТРР в формировании стресс-лимитирующих реакций у реконвалесцентов ВП, обусловленных ограничением активности MAPK/SAPK-сигнального пути.

Литература/References

1. Степоява Е.А., Жаворонок Т.В., Петина Г.В. и др. Участие тиолдисульфидной системы в регуляции окислительной модификации белков в нейтрофилах при окислительном стрессе. Сиб. науч. мед. журн. 2010; 30 (5): 64–9. / Stepovaia E.A., Zhavoronok T.V., Petina G.V. et al.

2. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Саприн А.Н. Участие тиро-, перокси- и глутаредоксина в клеточных редокс-зависимых процессах. Успехи биол. химии. 2008; 48: 319–58. / Kalina E.V., Chernov N.N., Saprin A.N. Uchastie tio-, peroksi- i glutaredoksinov v kletochnykh redoks-zavisimykh protsessakh. Uspekhi biol. khimii. 2008; 48: 319–58. [in Russian]
3. Conrad M, Jakupoglu C, Moreno SG. Essential Role for Mitochondrial Thioredoxin Reductase in Hematopoiesis, Heart Development, and Heart Function. Mol Cell Biol 2004; 24 (21): 9414–23. DOI: 10.1128/MCB.24.21.9414-9423.2004
4. Dagnell M, Pace PE, Cheng Q et al. Thioredoxin reductase 1 and NADPH directly protect protein tyrosine phosphatase 1B from inactivation during H₂O₂ exposure. J Biol Chem 2017; 292 (35): 14371–80. DOI: 10.1074/jbc.M117.793745
5. Bassi R, Burgoyne JR, DeNicola GF et al. Redox-dependent dimerization of p38a mitogen-activated protein kinase with mitogen-activated protein kinase kinase 3. J Biol Chem 2017; 292 (39): 16161–73. DOI: 10.1074/jbc.M117.785410
6. Kesarwani P, Murali AK, Al-Khami AA, Mehrotra S. Redox Regulation of T-Cell Function: From Molecular Mechanisms to Significance in Human Health and Disease. Antioxidants Redox Signal 2013; 18 (12): 1497–534. DOI: 10.1089/ars.2011.4073
7. Kim S-H, Oh J, Choi J-Y et al. Identification of human thioredoxin as a novel IFN-gamma-induced factor: Mechanism of induction and its role in cytokine production. BMC Immunol 2008; 9: 64. DOI: 10.1186/1471-2172-9-64
8. Matthews JR, Wakasugi N, Virelizier JL et al. Thioredoxin regulates the DNA binding activity of NF-kappa B by reduction of a disulphide bond involving cysteine 62. Nucleic Acids Res 1992; 20 (15): 3821–30.
9. Громов М.С., Терехов И.В. Характеристика системного воспалительного ответа у больных везикулярной пневмонией в динамике при помощи активной СВЧ-радиометрии. Казанский мед. журн. 2010; 91 (5): 611–4. / Gromov M.S., Terekhov I.V. Kharakteristika sistemnogo vospalitel'nogo otveta u bol'nykh vnebol'nichnoi pnevmoniei v dinamike pri pomoshchi aktivnoi SVCh-radiometrii. Kazanskii med. zhurn. 2010; 91 (5): 611–4. [in Russian]
10. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Лабораторное определение внутриклеточных факторов противовирусной защиты при везикулярной пневмонии в оценке эффектов низкоинтенсивного СВЧ-излучения. Клини. лабораторная диагностика. 2016; 61 (6): 380–4. / Terekhov I.V., Bondar S.S., Khadarcev A.A. Laboratornoe opredelenie vnutrikletochnykh faktorov protivovirusnoi zashchity pri vnebol'nichnoi pnevmonii v otsenke effektivnost' nizkointensivnogo SVCh-izlucheniia. Klin. laboratornaia diagnostika. 2016; 61 (6): 380–4. [in Russian]
11. Lee S, Kim SM, Lee RT. Thioredoxin and Thioredoxin Target Proteins: From Molecular Mechanisms to Functional Significance. Antioxidants Redox Signal 2013; 18 (10): 1165–207. DOI: 10.1089/ars.2011.4322
12. Солодухин К.А., Никифоров В.С., Громов М.С. и др. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии. Мед. иммунология. 2012; 14 (6): 541–4. / Solodukhin K.A., Nikiforov V.S., Gromov M.S. et al. Vliianie nizkointensivnogo SVCh-oblucheniia na vnutrikletochnye protsessy v mononuklearakh pri pnevmonii. Med. immunologii. 2012; 14 (6): 541–4. [in Russian]
13. Linher-Melville K, Singh G. The complex roles of STAT3 and STAT5 in maintaining redox balance: Lessons from STAT-mediated xCT expression in cancer cells. Mol Cell Endocrinol 2017; 451: 40–52. DOI: 10.1016/j.mce.2017.02.014
14. Dwivedi G, Gran MA, Bagchi P, Kemp ML. Dynamic Redox Regulation of IL-4 Signaling. Saucerman JJ, ed. PLoS Computational Biol 2015; 11 (11): e1004582. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004582
15. Muri J, Heer S, Matsushita M et al. The thioredoxin-1 system is essential for fueling DNA synthesis during T-cell metabolic reprogramming and proliferation. Nat Commun 2018; 9 (1): 1851. DOI: 10.1038/s41467-018-04274-w

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бондарь Станислав Станиславович – аспирант каф. внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ. E-mail: stos34@mail.ru

Терехов Игорь Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. общей патологии Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ. E-mail: trft@mail.ru

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Парфенюк Владимир Корнеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского». E-mail: artex123@yandex.ru

Бондарь Нелли Владимировна – канд. биол. наук, доц., проф. каф. безопасности жизнедеятельности в техносфере и защиты человека в чрезвычайных ситуациях ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С.Тургенева». E-mail: bon.nelli@yandex.ru

